Tome XLVII 1954 N° 1

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

COMMONWEALTH INST. OF ENTOMOLOGY LIBRARY
14 APR 1954
SERIAL Ex. 59
DEPARATE

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX
R. DESCHIENS ET M. RIOU

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET Cie ÉDITEURS,
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

SOMMAIRE DU NUMÉRO 1

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 1
ERRATUM 3
RECTIFICATIF 3
PRÉSENTATION D'OUVRAGE 4
ALLOCUTION DE M. L. LAUNOY, Président sortant 5
ALLOCUTION DE M. G. GIRARD, nouveau Président 13
A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL 19
COMMUNICATIONS 21

FLOCH (H.). — Intérêt du benzal-isonicotyl-hydrazone-méta-sulfonique en thérapeutique antilépreuse . 21
FLOCH (H.). — Syndrome de mononucléose infectieuse en Guyane française. 25
MARKIANOS (J.). — Action éventuelle de l'injection de Lépromine sur l'apparition de la lèpre et sensibilité tardive à cet antigène provoquée par la vaccination au B. C. G. 30
MARKIANOS (J.). — Action thérapeutique de l'hydrazide isonicotinique dans la lèpre. 32
FLOCH (H.) et GELARD (A.). — Utilisation de la D. D. S. retard en fonction de la grosseur des cristaux de la suspension 35
LE GAC (P.), COURMES (E.) et BRES (B.). — Note préliminaire à l'étude des colonies muqueuses du bacille de Whitmore 41
GIROUD (P.), ROGER (F.), DARTOIS (N.), CAPELIN (A.) et BIEDERMANN (J.). — Syndrome méningé fébrile évoluant chez un vétérinaire et répondant à l'antigène de la psittacose 44
GIROUD (P.), ROGER (F.), DARTOIS (N.) et VOUILLOUX (P.). — On constate des réactions sérologiques positives à l'antigène de la psittacose à la suite d'infections encéphalitiques pulmonaires ou exanthématiques 46
BALTAZARD (M.) et HABIBI (A.). — Sur l'infection « inapparente » dans les spirochétoses 48
CROSNIER (R.), DARBON (A.), BEISEIGE (H.), LAURENS (L.) et GALY (J.). — Note préliminaire sur le traitement de l'amibiase intestinale aiguë par la Magnamycine 52
SOHIER (R.), BENAZET (F.), VIGNES (M.) et DENJEAN (R.). — Traitement de l'amibiase intestinale par le sel sodique du *bis-(p.*arsonophénylamino)-1-2 éthane 56
GIROUD (P.), CECCALDI (J.) et ROGER (F.). — Comportement sérologique vis-à-vis des rickettsioses de l'homme et de quelques animaux domestiques au Moyen-Congo 62
FIDELIN (C.). — Le traitement de l'accès pernicieux palustre par l'association de la médication spécifique et d'un neuroplégique : la chlorpromazine (*Discussion :* M. L. R. MONTEL) 64
PORTE (M.). — Un cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Essai de traitement par la cortisone . . . 68
DESCHIENS (R.), LAMY (L.) et REYNAUD (R.). — Sur l'action anthelminthique de désoxybenzoïnes basiques dans la bilharziose à *S. hæmatobium* 71
MAUZÉ (J.) et ARNAUD (G.). — L'oxyde stanneux dans le traitement de la bilharziose intestinale (*Discussions :* R. DESCHIENS, L. LAMY et M. L. R. MONTEL) 77
SCHWETZ (J.). — Sur un cas de bilharziose vésicale à *S. mansoni* ou, du moins, sur un cas de bilharziose avec nombreux œufs à éperon latéral, sans œufs à éperon terminal concomitant, dans les urines d'un garçon indigène de Kongolo (Congo belge) 81
DESCHIENS (R.), POIRIER (M.) et LAMY (L.). — Sur l'action anthelminthique des dérivés de l'éthylènediamine et de la pipérazine 83
CROSNIER (R.), DARBON (A.), MORAS (P.) et LAURENS (L.). — Nouvelles observations de filariose lymphatique à *W. malayi* chez des rapatriés d'Indochine 87
ROUBAUD (E.) et TOUMANOFF (C.) — Déplacement des anophèles consécutif aux traitements larvicides. 91
GAUD (J.), LAURENT (J.) et FAURE (P.). — Biologie de *Musca sorbens* et rôle vecteur probable de cette espèce en pathologie humaine au Maroc. 97
MACKINNON (J. E.) et WITKIND (J.). — Recherches sur l'action pathogène et sur la spécificité du venin de l'araignée *Loxoscelès Læta* (NICOLET) 101
MONTEL (M. L. R.). — A propos d'une monographie publiée par l'O. M. S. et intitulée : « Atlas of Framboesia » 105
LE GAC (P.), SICÉ (A.) et VIOLLIER (G.). — Contribution aux déterminations par électrophorèse des protéines du sérum sanguin de noirs de l'Oubangui (sujets sains et sujets malades) (*Discussion :* M. L. R. MONTEL) 108
LAPEYSSONIE (L.). — La réaction du formol-leuco-gel en pathologie exotique 113
FAIN. — Note sur une plante congolaise (*Kohantia*, aff. *Cæspitosa* Brem.) utilisée en médecine indigène au Congo belge et sur ses relations possibles avec l'hématurie des bovidés 119
IRIARTE (D. R.), RONDON (J.) et MUNOZ (C.). — Statistiques des examens sérologiques et coprologiques pratiqués dans le laboratoire de la Clinique « Luis Razetti » pendant les années 1935 à 1949, Caracas (Venezuela) 122
PENNANEAC'H (J.) et MARTY (J.). — Diarrhée chronique grave symptomatique chez un ancien colonial. 124

MÉMOIRES 127

LAVIRON (P.), LAURET (L.) et JARDIN (C.). — Contribution à l'étude de la chimiothérapie-retard dans la lutte antilépreuse en A. O. F. 127
CHAMBON (L.), LAJUDIE (P. DE) et FOURNIER (J.). — Etude de la sensibilité du bacille de Whitmore aux antibiotiques *in vitro* et chez les malades atteints de mélioïdose. 139
JAME (P.). — Traitement de quelques formes de paludisme par la flavoquine 153
MONTEZIN (G.). — Remarquable fixicité de la souche normale de *T. brucei* de l'Institut Pasteur vis-à-vis de divers médicaments trypanocides 163
BRUMPT (L. C.) et HO THI SANG. — Activité de la diéthylcarbamazine (hétrazan, notézine, banocide) contre les nématodes intestinaux (*Discussion :* R. DESCHIENS) 170
HAMON (J.). — Contribution à l'étude des Culicides de la région de Bamako (Soudan français) . . . 178
CHARMOT (G.) et GIUDICELLI (P.). — Note sur l'étiologie des cirrhoses dakaroises 185

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 13 JANVIER ET 10 FÉVRIER 1954

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 13 JANVIER 1954

BALTAZARD (M.) et HABIBI (A.). Sur l'infection « inapparente » dans les spirochétoses. — BRUMPT (L. C.) et HO THI SANG. Activité de la diéthyl-carbamazine (Hétrazan, Notézine, Banocide) contre les nématodes intestinaux. — CHAMBON (L.), LAJUDIE (P. DE) et FOURNIER (J.). Etude de la sensibilité du bacille de Whitmore aux antibiotiques *in vitro* et chez les malades atteints de mélioïdose. — CROSNIER (R.), DARBON (A.), BEISEIGE (H.), LAURENS (L.) et GALY (M.). Note préliminaire sur le traitement de l'amibiase intestinale aiguë par la Magnamycine. — CROSNIER (R.), DARBON (A.), MORAS (P.) et LAURENS (L.). — Nouvelles observations de filariose lymphatique à *W. malayi* chez les rapatriés d'Indochine. — DESCHIENS (R.), LAMY (L.) et RAYNAUD (M.). Sur l'action anthelminthique de Désoxybenzoïnes basiques dans la bilharziose à *S. hæmatobium*. — FAIN (A.). Note sur une plante congolaise (Kohantia, aff. *Cæspitosa* Brem.) utilisée en médecine indigène au Congo belge et sur ses relations possibles avec l'hématurie des bovidés. — FLOCH (H.) et GELARD (A.). Utilisation de la D. D. S.-retard en fonction de la grosseur des cristaux de la suspension. — FLOCH (H.). Intérêt du Benzal-isonicotyl-hydrazone-méta-sulfonique en théra-

peutique antilépreuse. — Gaud (J.), Laurent (J.) et Faure (P.). Biologie de *Musca sorbens* et rôle vecteur probable de cette espèce en pathologie humaine au Maroc. — Giroud (P.), Roger (F.), Dartois (N.) et Vouilloux (P.). On constate des réactions sérologiques positives à l'antigène de la psittacose à la suite d'infections encéphalitiques, pulmonaires ou exanthématiques. — Giroud (P.), Roger (F.), Dartois (N.), Capelin (A.) et Biedermann (J.). Syndrome méningé fébrile évoluant chez un vétérinaire et répondant à l'antigène de la psittacose. — Hamon (J.). Contribution à l'étude des Culicides de la région de Bamako (Soudan français). — Lapeyssonie (L.). La réaction du formol-leuco-gel en pathologie exotique. — Le Gac (P.), Courmes (E.) et Bres (B.). Note préliminaire à l'étude des colonies muqueuses du bacille de Whitmore. — Markianos (J.). Action éventuelle de l'injection de Lépromine sur l'apparition de la lèpre et sensibilité tardive à cet antigène provoquée par la vaccination au B. C. G. — Markianos (J.). Action thérapeutique de l'hydrazide de l'acide isonicotinique dans la lèpre. — Mauze (J.) et Arnaud (G.). L'oxyde stanneux dans le traitement de la bilharziose intestinale. — Ouzilleau (M.). Remarque à propos de deux communications de MM. Lalouel et Lotte sur la Trypanosomiase. — Pennaneac'h (J.) et Marty (J.). Diarrhée chronique grave symptomatique chez un ancien colonial. — Schwetz (J.). Sur un cas de bilharziose vésicale à *S. mansoni* ou, du moins, sur un cas de bilharziose avec nombreux œufs à éperon latéral, sans œufs à éperon terminal concomitant dans les urines d'un garçon indigène de Kongolo (Congo belge). — Sohier (R.), Benazet (F.), Vignes (M.) et Denjean (B.). Traitement de l'amibiase intestinale par le sel sodique du *bis*-(*p.* arsonophénylamino)1-2 éthane.

SÉANCE DU 10 FÉVRIER 1954

Baylet (R.). Syphilis familiale des enfants africains de Haute-Volta. — Chabaud (A.), Mofidi (C.) et Choquet (M.-Th.). Filaire, curieuse par sa petite taille, parasite d'une souris de Téhéran. — Deschiens (R.). Relation entre la concentration de l'acide carbonique des eaux naturelles et le développement des mollusques vecteurs des bilharzioses. — Galliard (H.). A propos des effets des insecticides de contact sur la biologie des Anophèles. — Le Gac (P.), Courmes (E.) et Bres (P.). Etude bactériologique et épidémiologique des Salmonelloses du Sud-Vietnam en 1953. — Masseguin (A.), Palinacci (A.) et Brumpt (V.). Présence de spirochètes

dans les glandes salivaires d'un *A. funestus*. — MATTERN (P.). Variations des taux des polynucléaires éosinophiles chez des sujets sensibilisés aux antigènes rickettsiens après injection d'une suspension formolée de *R. prowaseki*. — MAUZE (J.). A propos de la lymphangite éléphantiasique des Antilles. — PELLISSIER (A.). Fièvre rouge congolaise et rickettsioses en Afrique Equatoriale Française. — PELLISSIER (A.). Enquête sérologique sur l'incidence des virus neurotropes en Afrique Equatoriale Française. — PELLISSIER (A.) et ROUSSELOT (R.). Enquête sérologique sur l'incidence des virus neurotropes chez quelques singes de l'Afrique Equatoriale Française. — RABY (L.). A propos d'un cas de méningite cérébro-spinale à *Moraxella lwoffi* observé au Vietnam. — SCHWETZ (J.). Sur la classification et la nomenclature des Planorbes africains. — SCHWETZ (J.). Observations sur le comportement comparatif du complexe Planorbes *S. mansoni* et celui de Physopsis *S. hæmatobium* dans les foyers séparés ou mixtes de *S. mansoni* et *S. hæmatobium*. — TOUZE (M.). Présence d'amas micro-filariens encapsulés dans le liquide d'hydrocèles à *W. bancrofti*.

ERRATUM

Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. 1953, **46**, *p. 864*, Présentation d'Ouvrage, ligne 1, *au lieu de :* G. GRENIER, *lire :* P. GRENIER.

« Les noms vernaculaires des insectes au Cameroun français » : *p. 1101*, ligne 17, *au lieu de :* phonétique, *lire :* tonétique ; *p. 1106*, ligne 15, *au lieu de : Augosona, lire : Augosoma* ; ligne 39, *au lieu de : Onabatño, lire : onabatón.*

RECTIFICATIF

M. G. RANSON, Sous-Directeur de laboratoire au Muséum d'Histoire Naturelle, nous prie de signaler les rectifications suivantes à apporter à son mémoire : « Observations sur les *Planorbidæ* Africains » (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 783).

Page 800, au lieu de : « Fig. 4 *Planorbis stanleyi* Smith », *lire :* « Fig. 4 *Planorbis adowensis* Bomy ».

Page 798, au lieu de : « Fig. 2 *Planorbis choanomphalus* Martens », *lire :* « Fig. 2 *Planorbis stanleyi* Smith ».

Page 805, supprimer les lignes 24 et 25.

M. Ranson, en mission dans les Territoires de l'Océan Pacifique au moment de la composition de son mémoire, n'a pu faire une deuxième lecture de ses épreuves.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

M. R. Deschiens présente l'ouvrage de M. R. P. Dollfus sur « les parasites animaux de la morue atlanto-arctique » (*Encyclopédie biologique*, XLIII, Lechevalier éd. Paris, 1953, 423 + 5 pages, 257 figures).

Après une introduction consacrée à la distinction géographique et à la biologie de la morue atlanto-arctique, l'auteur étudie l'histoire naturelle des divers parasites de ce Gadidé : Protistes, Hirudinées, Trématodes, Cestodes, Nématodes, Acanthocéphales et Crustacés ; aucun de ces parasites n'est transmissible à l'homme mais un seul (une métarcercaire de distome) peut devenir adulte chez le chien et le renard. La nomenclature, la systématique, la morphologie, le cycle évolutif, les hôtes vecteurs font l'objet de développements importants.

On remarque dans la révision de R. P. Dollfus les qualités de documentation poussée et de critique qui sont parmi les talents reconnus de cet auteur.

ALLOCUTION DE M. L. LAUNOY (*)

Président sortant

Mes chers Collègues,

Une tradition de notre Société me vaut encore aujourd'hui la faveur d'ouvrir cette séance inaugurale de la nouvelle année.

Mes premières paroles seront en commémoration de ceux qui nous ont quittés.

Notre Société fut, en 1953, durement éprouvée par le décès de six des nôtres : le professeur A. Bahrami, de la Faculté de Médecine de Téhéran; le Médecin-Général J. Genevray, le Médecin-Général Inspecteur Peltier, M. E. Gendre, ancien médecin de l'Assistance Médicale Indigène d'A. O. F., M. le professeur Leclainche, Inspecteur Général Honoraire des Services Vétérinaires, le Docteur Constantin Levaditi. Aux familles de nos Collègues défunts, nous renouvelons l'expression de nos sentiments attristés.

Parmi ceux dont nous déplorons la perte, plusieurs étaient des Pastoriens notoires, tels MM. J. Genevray, M. Peltier, C. Levaditi.

Les Médecins-Généraux J. Genevray et M. Peltier furent tous deux Directeurs d'un Institut Pasteur de la France d'Outre-Mer ; nous trouvons le premier à l'Institut Pasteur d'Hanoï en 1933, le second à l'Institut Pasteur de Dakar (1936-1939). Pendant les années 1941-1942, la direction de l'Ecole d'Application du Pharo lui fut confiée ; en 1945, ce fut celle du Service de Santé de l'A. O. F. De 1939 date le vaccin mixte variole-fièvre jaune, appliqué par scarification ; M. Peltier le mit au point, avec la collaboration de C. Durieux, H. Jonchère, E. Arquié.

Avec Constantin Levaditi, un Pastorien de grande classe disparaît. C. Levaditi était Membre de la Société de Pathologie Exotique depuis 1908, c'est-à-dire depuis sa fondation. Ce n'est pas en quelques phrases de cette allocution, qu'une carrière scientifique aussi bien remplie que celle vécue par C. Levaditi peut être présentée, même en raccourci. Rappelons au moins ses études sur : la poliomyélite, l'encéphalite léthargique, l'herpès, le neuro-vaccin, celles sur l'encéphalite toxoplasmique, le virus rabique, etc...

(*) Séance du 13 janvier 1954.

Pour le préparateur bénévole d'A. CHARRIN, au Collège de France (1899), puis de P. EHRLICH à Francfort (1899-1900) et de METCHNIKOFF à l'Institut Pasteur de Paris (1900), la chimiothérapie des maladies infectieuses, tout autant que l'examen des questions d'immunité, ne pouvaient être indifférents.

Ce sont des recherches entreprises en commun, sur la thérapeutique mercurielle de la syphilis expérimentale à *Treponema pallidum* (souche TRUFFI) du Lapin, puis sur la Spirillose brésilienne (1911-1912), qui m'ont révélé la personnalité de C. LEVADITI. C'est alors que je pus apprécier et souvent admirer, la perfection de sa technique expérimentale, son sévère esprit critique, la clarté de sa pensée, son ardeur passionnée pour la recherche. Devenu Directeur Scientifique de l'Institut Fournier, il a travaillé jusqu'à son dernier jour; il a formé à l'étude des réactions sérologiques, un nombre considérable d'élèves ; il a succombé sur la brèche, comme il le souhaitait. Que Mme LEVADITI et son fils Jean, à son tour jeune Pastorien, soient assurés de notre fidélité à la mémoire de C. LEVADITI.

Avant d'établir un bilan rapide de l'activité de la Société de Pathologie Exotique en 1953, permettez-moi, mes chers Collègues, de vous offrir, de tout cœur, mes vœux de santé et de succès. A ceux des nôtres qui, en France d'Outre-Mer, œuvrent pour le mieux-être des populations confiées à leurs soins, et cela dans des conditions souvent précaires, nous adressons nos souhaits de santé et de parfaite réussite, dans les opérations de leur ressort.

L'année dernière, l'espoir nous était permis de voir tomber le point final sur la question d'Extrême-Orient ; puisque la solution de celle-ci se fait toujours attendre, nous ne négligerons pas d'adresser à nos Collègues, engagés dans la tourmente, nos pensées fraternelles et nos souhaits affectueux.

Avant de feuilleter rapidement avec vous, nos *Bulletins* de 1953, je désire, tout d'abord, présenter mes félicitations, à ceux des nôtres, nouvellement accueillis au sein de l'Académie Nationale de Médecine : MM. G. LAVIER, H. GALLIARD, P. LÉPINE, puis à tous nos lauréats.

Nos Collègues, Pierre NICOLLE, FLOCH, CECCALDI sont, le premier, lauréat de l'Institut, les seconds, lauréats de l'Académie de Médecine. A Pierre NICOLLE, l'Institut a décerné le Prix Barbier pour ses études sur la lysotypie des bacilles d'Eberth. Au docteur H. FLOCH, l'Académie Nationale de Médecine accorda le Prix Emile MARCHOUX pour « *la Contribution de l'Institut Pasteur de Cayenne, au traitement de la lèpre, par les sulfones* » ; J. CECCALDI, Directeur de l'Institut Pasteur de Brazzaville, est lauréat du Prix HELME pour ses travaux sur la Trypanosomose humaine.

Enfin, j'ai le plaisir de vous rappeler que la Faculté de Médecine attribuant pour la première fois le prix Emile Brumpt, a désigné comme lauréat pour 1952, le professeur Edmond Sergent, directeur de l'Institut Pasteur d'Alger et pour l'année 1953, le professeur Jérôme Rhodain, directeur Honoraire de l'Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, à Anvers. A nos deux Membres d'Honneur, nous présentons nos respectueux compliments.

Parmi les manifestations scientifiques internationales, intéressant la Pathologie Exotique, l'année 1953 compte deux Congrès Internationaux. Un Congrès International de Léprologie a tenu ses assises à Madrid. A notre Collègue, Chaussinand, Chef du Service de la Lèpre à l'Institut Pasteur, s'étaient joints : MM. Floch, Mauzé, Laviron, Richet, Montestruc, Montel, Riou, Merklen, tous léprologues spécialisés.

D'autre part, le Ve Congrès International du Paludisme et de la Pathologie Tropicale s'est réuni en septembre, à Istanbul. M. le Médecin-Général M. Vaucel, expert du paludisme et Président du Comité Intérimaire des Congrès Internationaux du Paludisme et de Pathologie tropicale, s'y rencontrait avec le Professeur H. Galliard, délégué de la Société de Pathologie Exotique.

Notre *Bulletin* reprend un aspect confortable ; il comptera, cette année, tout près de douze cents pages ; cela signifie deux choses : d'abord que les retards longuement accumulés de l'insertion des manuscrits s'amenuisent peu à peu et, d'autre part, que les communications à nos séances restent nombreuses. Sans vouloir attacher aux nombres suivants, d'autre valeur que celle d'éléments statistiques, nous avons dénombré en 1953, 125 communications suivies de remises d'un mémoire ; à quelques unités près, les travaux parvenus des Collègues résidant en territoires d'Outre-Mer et ceux présentés à nos séances par leurs auteurs. sont à égalité.

Certaines communications furent suivies de discussions animées, nous nous en réjouissons.

Parmi les sujets ayant plus spécialement retenu l'attention et provoqué la recherche de nos Collègues, l'infection lépromateuse se détache au tout premier plan, avec plus de 20 communications.

A côté des études sur la Lèpre, le Paludisme, les Rickettsioses, etc... se situent par leur importance, celles relatives aux Bilharzioses intestinale et vésicale.

Vous n'ignorez pas, mes chers Collègues, que les recherches sur la Bilharziose en Afrique, ont pris, ces dernières années, un grand développement et que l'O. M. S. a demandé au Laboratoire de Malacologie de notre Muséum d'Histoire Naturelle, d'entreprendre l'étude de la détermination des Mollusques vecteurs. Ces travaux nous ont valu le beau mémoire de M. Ranson sur les Planorbes

africains, il nous fut présenté le 10 juin 1953. Sur la Bilharziose également, nous notons les travaux de MM. J. Schwetz, R. Deschiens, Lamy, Mauzé, P. Le Gac et Ch. Lemaigre, Ch. Tourneur, Fraga de Azevedo, A. Buttner, N. Ansari et M. Faghig, etc.., tous ces travaux apportent sur la Bilharziose et les questions qui s'y rapportent, une documentation d'un très grand intérêt.

Après les travaux sur les Bilharzioses, permettez-moi de m'arrêter sur ceux relatifs à l'Onchocercose. L'épidémiologie de cette affection fut l'objet du film qu'à la séance du 14 octobre, le professeur E. Lishewitz a projeté et commenté. L'O. M. S. s'est également intéressée à l'Onchocercose, elle a convoqué pour la première fois, à Mexico, du 23 novembre au 1er décembre dernier, un Comité d'Experts dans le but d'établir un plan d'attaque contre cette grave maladie parasitaire. Dans notre Afrique, plusieurs millions d'autochtones sont touchés par l'*Onchocercus volvula* (Leukart). Il s'agit là d'un grave problème sanitaire. Il semble que dans les préoccupations futures des Zoologistes, Hygiénistes et Médecins d'Outre-Mer, les espèces anthropophiles de Simulies : *Simulium damnosum* (Théo) et *S. albivirgulatum* (Wanson et Henrard) doivent prendre la place occupée jusqu'ici, de façon prépondérante, par les Anophèles et les Glossines, vecteurs du paludisme et des trypanosomoses. La thérapeutique chimique, en attendant la chimioprophylaxie, trouve déjà avec l'Onchocercose (et les Filarioses en général) un vaste champ d'expérimentation : elle y cueille certains succès que, nous le souhaitons, l'avenir ratifiera (1).

Avec regret, je limite à ces thèmes déjà anciens, mais renouvelés, des Bilharzioses et de l'Onchocercose, l'examen de quelques travaux publiés dans nos *Bulletins* de 1953. De chacun de ceux-ci, la lecture est prenante, troublante parfois, quand on replace en esprit sur le terrain de leur poursuite : A. O. F., A. E. F., par exemple, les recherches et expériences dont nous lisons les résultats. Par ceux-ci, nous pouvons parfois apprendre ou deviner, l'existence d'un état sanitaire inquiétant. Exprimons donc, aujourd'hui, le souhait, qu'une Administration prévoyante, mesurant l'incidence sur la démographie et l'économie de ces vastes territoires d'Outre-Mer, de parasitoses apparemment indéracinables, organise contre elles, en liaison avec le Service de Santé, la lutte sans merci qui s'impose.

Plusieurs de nos Collègues étrangers, le professeur J. Schwetz de Bruxelles, MM. A. Rafyi et Maghami de l'Institut d'Hessarek d'Iran, Ansari et Paguin de la Faculté de Médecine de Téhéran, le professeur Fraga de Azevedo, le professeur Trincao et ses Colla-

(1) Voir le beau mémoire de Max Ovazza, p. 575, vol. XLVI, 1953.

borateurs, de l'Institut de Médecine Tropicale de Lisbonne, le professeur Van Oye du Congo Belge, ont fait envoi à quelques-uns d'entre nous, pour être communiqués en séance, des résultats de certains de leurs travaux. De son côté, M. Devignat nous a fait bénéficier, par l'intermédiaire de notre Collègue, G. Girard, d'un très beau film sur la prophylaxie de la peste, au Congo Belge.

Nous remercions vivement nos Collègues étrangers de leur active participation, à la vie de notre Société.

Nos remerciements, comme tous les ans, vont également à notre filiale de Madagascar, qui veut bien continuer à nous adresser le résumé de ses travaux.

* * *

En conformité avec la modification du règlement, votée le 9 juillet 1952, en Assemblée Générale et portant le nombre de ses Membres Titulaires, de 80 (chiffre non modifié depuis 1908) à 150, votre Société a procédé en 1953, à l'élection de 30 nouveaux Membres titulaires. Le 14 janvier 1953 : MM. Breuil, R. Camain, M. Dezest, P. Kirsche, A. Lacroix, H. Lagodsky, S. Mercier, A. Monnet, P. Mornet, R. Rousselot, R. Vargues étaient élus.

A la séance du 8 juillet, ce fut le tour de MM. H. Arnoult, E. J. Rouvier, E. Brygoo, R. Cros, J. Dana, J. Demarchi, P. Destombes, P. Guillon, P. de Lajudie. J. Lalouel, J. Lapierre, A. Lemaigre, G. Levy, F. P. Merklen, R. Mille, A. Vielle. J'ajoute, enfin, que dans votre séance du 9 décembre dernier, trois nouveaux élus se sont joints aux précédents : MM. L. Chambon, R. Pfister, R. Rosenstiel. Nous adressons à nos nouveaux Collègues, l'expression de nos bien sincères félicitations ; nous ne doutons pas un seul instant de leur ferme intention de contribuer, selon leur discipline scientifique propre, aux progrès de nos connaissances en Pathologie tropicale.

Dans cette même séance du 9 décembre 1953, la Société a fait entrer parmi ses Membres Correspondants étrangers : MM. H. Elishewitz, Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Chicago, Van Oye, Directeur de la Section des Analyses Cliniques de l'Institut de Médecine Tropicale « Princesse Astrid », R. de Smet, Médecin Hygiéniste du Congo Belge. Nous sommes heureux de compter parmi nous, ces personnalités scientifiques, et nous leur exprimons nos félicitations de bienvenue.

Le terme de la Présidence que vous m'avez offerte en 1949 est atteint. Permettez-moi de dire, une fois de plus, combien je fus flatté, heureux et ému de l'honneur que vous m'avez accordé.

Je me suis efforcé, pendant ces quatre années, de justifier votre choix ; la tâche était facile, mes obligations légères. Que nos Col-

lègues Vice-Présidents, et tous les membres du bureau de ces quatre années reçoivent l'assurance de ma gratitude, pour leur cordiale et permanente assistance.

Je remercie particulièrement de leur actif dévouement à la Société de Pathologie Exotique, nos Secrétaires Généraux, R. Deschiens et M. Riou, et nos Secrétaires de Séances, MM. Poirier et Lamy.

Dans notre séance du 9 décembre dernier, vous avez donc procédé au remplacement du Président, élu pour quatre ans, ainsi qu'à celui des Membres du Bureau : Vice-Présidents, Secrétaires Généraux, Secrétaires ordinaires et Trésorier-Archiviste, tous élus pour deux ans et rééligibles. Enfin, vous avez nommé quatre Membres du Conseil.

Après dépouillement du scrutin, furent proclamés élus : MM. G. Girard, Président; F. Le Chuitton et R. Dollfus, Vice-Présidents ; R. Deschiens et M. Riou, Secrétaires Généraux ; Pierre Nicolle, Trésorier Archiviste; G. Gallut et L. Lamy, Secrétaires des Séances.

Les nouveaux membres du Conseil, élus à la même séance, sont : MM. P. Giroud, M. Poirier, R. Montel et M. Vaucel.

J'adresse à notre nouveau Bureau, toutes nos félicitations.

Monsieur le Président,

C'est à l'unanimité des suffrages exprimés, que la présentation de votre candidature au Conseil, a été approuvée par notre Société. Nous vous remercions de votre acceptation, dont nous sommes honorés.

Médecin des Troupes Coloniales, votre carrière tout entière s'est développée à Madagascar. Pour votre coup d'essai et comme médecin-résident chargé du Laboratoire de Diego-Suarez, ville de garnison bourrée d'hommes de troupe, car la guerre de 1914 que vous avez connue sur le front français dans les trente premiers mois, n'est pas terminée, vous découvrez la Bilharziose intestinale, jamais encore signalée à Madagascar. Cette découverte est publiée dans nos Comptes Rendus de 1918, elle fait l'objet du premier travail, présenté par vous à la Société dont vous devenez Membre en 1922.

Un stage à l'Institut Pasteur de Paris, et votre avenir est écrit.

La chose vaut d'être contée.

Notre éminent Collègue, le Médecin-Général Thiroux, Pastorien colonial de la première heure, avait en 1899, sous Galliéni, créé l'Institut Bactériologique de Tananarive. Après Thiroux, et sous Augagneur, les militaires pastoriens sont exclus du poste de Tana-

narive. Cependant, en 1922, la peste sévit à Madagascar; alors, la « grande peur » qui règne dans la « Grande Ile » conduit à la sagesse; la politique accepte un médecin colonial, dont l'Institut Pasteur garantissait la compétence. Contre vents et marées, vous arrivez et demeurez à votre poste, de 1922 à 1940. Sous votre ferme direction, l'Institut Bactériologique, agrandi, modernisé, transformé, devient filiale de l'Institut Pasteur de Paris. Vous m'avez dit vous-même : « Si cette transformation eut lieu, c'est à la peste que nous l'avons due ». Permettez-moi de conclure autrement et de dire : Si, à Tananarive, un Institut Pasteur digne de cet illustre patronyme est maintenant à la tête de l'Hygiène sanitaire de Madagascar, c'est à G. Girard, à sa fermeté, à la continuité de ses vues, à son total désintéressement, que cet Institut doit de s'être imposé.

Les maladies rencontrées à Madagascar et que vous avez étudiées sont nombreuses : typhoïdes, lèpre, tuberculose, sans oublier la peste, qui vous a comblé entre nous, et que, — noire ingratitude —, vous avez combattue et vaincue. Cette victoire s'est établie en plusieurs étapes :

1° Mettant à profit l'expérience de Bouffard, réalisée au cours de l'épidémie initiale de peste pulmonaire de 1921, et dans le but de codifier un procédé de dépistage et d'identification *post mortem* du bacille pesteux, vous avez préconisé et étudié, en l'absence de bubons apparents, le prélèvement des sérosités pulmonaires, celui des sérosités hépatiques, puis aussi, l'inoculation au cobaye, d'un fragment de foie ou de poumon, ou même celle de la simple dilution dans l'eau salée, des produits de ponction.

Ainsi, vous avez pu démontrer la présence insoupçonnée, de la peste pulmonaire à Madagascar.

Pour obtenir de la méthode ci-dessus son plein rendement, vous instituez une liaison intime entre le Bureau Municipal d'Hygiène et l'Institut Pasteur. La capitale Malgache est, désormais, placée à l'abri de toute surprise. Cette organisation, vous l'étendez aux villes principales et même à la brousse.

2° En second lieu, vous précisez le rôle du Rat *(Rattus rattus)*, dans l'épidémiologie de la peste à Madagascar, en découvrant que la virulence de sa puce *(Xenopsylla cheopis)*, persiste plusieurs mois après l'abandon par celle-ci, d'un rat mort pesteux.

3° De longues études sur la vaccination anti-pesteuse poursuivies avec votre successeur à Madagascar, le docteur Robic, au moyen de souches à virulence affaiblie (virus vaccin E. V.), vous permettent de préconiser cette méthode prophylactique ; elle est appliquée depuis 1935. Encore aujourd'hui, malgré sulfamides et streptomycine, la vaccination, en particulier dans les saisons inter-épidé-

miques, garde toute sa valeur. Au sujet du traitement de la peste, vous avez récemment montré que dans le traitement des manifestations hypertoxiques du bacille pesteux, à côté des sulfamides et de l'antibiotique adéquat, la sérothérapie anti-pesteuse est le traitement spécifique de choix.

Aux travaux fondamentaux que je viens de citer, permettez-moi d'ajouter votre technique de différenciation du bacille pesteux, de celui de la pseudo-tuberculose. Au Laboratoire, la confusion est possible entre ces deux germes ; les milieux au rhamnose, préconisés par vous, sont d'usage facile, ils donnent, en général, des résultats sûrs.

Je ne puis passer sous silence, qu'à la suggestion de Mesnil, profitant de la présence de notre Collègue, le Médecin-Général Thiroux à la Direction du Service de Santé de Madagascar, vous créez, en 1928, dans la Grande Ile, une filiale de notre Société ; vous en assumez la charge de Secrétaire Général jusqu'en 1940.

1940. — En mars, vous rentrez en France ; une affectation sans intérêt, en France ou ailleurs, attend le chercheur que vous êtes.

Au même moment, l'Institut Pasteur de Paris vous demande de bien vouloir assurer le fonctionnement du Laboratoire de la Peste, dont le titulaire, Dujardin-Beaumetz, va prendre sa retraite. Mais Paris est occupé ; vous êtes médecin militaire. Pour travailler en toute indépendance, sous l'Occupation, il vous faut quitter le Corps de Santé Colonial. Sa Direction vous accorde le congé d'armistice qui vous permet, selon votre désir, et dans l'unique souci de poursuivre vos recherches, avec les moyens puissants dont Paris dispose, de rentrer en zone occupée. Ceci est bien, mais ne vous apporte pas, dans les exceptionnelles et tragiques circonstances du moment, la liberté nécessaire à votre activité. Mais, qu'est-ce que la liberté? *Quid est enim libertas? Potestas vivendi, ut velis.* C'est le pouvoir de vivre selon sa volonté (Cicéron. *Paradoxa Ciceronis ad Brutum ;* Paradoxon V).

Vous faites alors transformer votre congé en mise à la retraite.

Je n'insisterai pas sur les tourments que, moralement, une telle décision a dû vous infliger. Nous ne saurions ignorer, d'autre part, quels légitimes intérêts, vous avez alors sacrifiés, à la vie de l'esprit.

Dans l'histoire de la bactériologie sociale, c'est-à-dire de la bactériologie appliquée à des masses humaines, votre nom est inséparable de notre maîtrise de la peste, de la peste pneumonique, en particulier ; dans l'histoire de la filiale de l'Institut Pasteur de la Grande Ile de l'Océan Indien, il reste à jamais associé, à celui de votre éminent prédécesseur, le Médecin-Général Thiroux.

Quittant, pour terminer, le domaine de la Pathologie Exotique,

je veux enregistrer, sans plus, votre découverte, ici même, à Paris, de la tularémie, cette pseudo-peste, et cela aussi est un beau succès.

Cher Monsieur Girard, je vous invite à prendre la présidence de la Société de Pathologie Exotique.

ALLOCUTION DE M. G. GIRARD (*)

Nouveau Président

Mes chers Collègues,

En me conviant par vos suffrages à la présidence de notre Société pendant les quatre années à venir, vous m'avez fait un insigne honneur qui me comble de confusion et de fierté. Pour cette marque de confiance, je vous exprime ma vive et sincère gratitude. Maintenir le prestige d'une fonction hautement honorée par les hommes qui se sont succédé à ce fauteuil est une tâche périlleuse pour moi qui, à défaut des titres brillants de mes prédécesseurs, ne revendiquerai que mon fidèle attachement à une institution qui, dès sa fondation, marquait sa qualité par la noblesse des objectifs que ses statuts lui assignaient. A ces fins, la Société de Pathologie exotique n'a cessé de s'employer depuis 45 ans. Ses *Bulletins* attestent la diversité de ses préoccupations, la valeur scientifique de ses travaux, la portée des réalisations qui les ont sanctionnés ; ils témoignent que la voie tracée par son Président Fondateur, Alphonse Laveran, a bien été suivie par ses successeurs qui ont su inspirer ou guider tous ceux qui, selon leurs disciplines respectives, ont contribué à accroître en France et à l'étranger le renom de notre Société. Laveran, Calmette, Mesnil, Marchoux, Brumpt, disparus aujourd'hui, je les ai tous vus ici même, dirigeant nos débats avec cette dignité et cette autorité souriante qui sont l'apanage des hommes d'élite. La célébrité de ces Maîtres de la Médecine et de l'Hygiène tropicale dont ils furent les pionniers a depuis longtemps franchi nos frontières. J'adresse à leur mémoire le tribut de ma déférente admiration.

Je m'acquitterai toutefois d'une dette toute spéciale de reconnaissance envers celui à qui je dois mon introduction au sein de notre

(*) Séance du 13 janvier 1954.

Société voici plus de 30 ans, j'ai nommé F. Mesnil. La place qu'il y tenait, A. Calmette la définissait ainsi quand il l'invitait à occuper après lui ce fauteuil en 1924 : « Aux côtés de notre illustre et « regretté Laveran, il a tenu le 15 novembre 1907 notre Société « sur les fonts baptismaux. Il en fut l'un des premiers Secrétaires « Généraux et le principal animateur. Depuis 16 ans que nous exis- « tons, il a donné tous ses soins à notre croissance. Par ses rela- « tions constantes et cordiales avec la plupart de nos membres « français et étrangers, il canalise vers nous tout le flot des décou- « vertes, des mémoires ou des notes intéressant la Pathologie Exo- « tique qui ont rendu nos séances si attrayantes et qui ont enrichi « notre *Bulletin* ».

Pendant 14 ans encore, il allait rester l'animateur de notre Société, la sienne comme nous le disions couramment, et je me devais aujourd'hui de le rappeler.

Monsieur Roubaud, éminent disciple de Laveran et de Mesnil, Maître depuis longtemps à votre tour, vous avez présidé à notre destin pendant 10 ans, et nous nous en félicitons. Durant ces années tragiques où la Métropole était séparée de ses territoires d'outre-mer qui sont la raison d'être de notre institution, celle-ci risquait de sombrer. Pourtant, nos séances n'ont pas subi d'interruption, mieux encore notre *Bulletin* n'a pas cessé de paraître. Qui nous dévoilera le secret de la politique de notre dévoué Secrétaire Général Deschiens, perpétuel de fait, sinon de droit, puisque réinvesti chaque fois à ce poste par nos suffrages unanimes, qui a réalisé sous votre égide ce tour de force, et qui plus est, a installé notre Société dans un cadre digne d'elle, lequel s'est heureusement substitué à l'ancien plus modeste et moins aisément accessible. Je sais bien que nous en sommes redevable à la Direction de cette grande Maison, berceau de notre Société, qui ne lui a jamais ménagé son appui et l'entoure d'une discrète sollicitude. Mais je sais aussi que cet aménagement si bien adapté à ses fins, et que j'oserais dire somptueux, est votre œuvre, Monsieur Deschiens, et montre que chez vous les qualités de l'artiste se marient avec bonheur à celles de l'homme de science.

Lorsque les circonstances permirent, conformément aux dispositions statutaires, le renouvellement de notre bureau, c'est avec enthousiasme que nos suffrages se portèrent sur le Médecin-Général Sicé, celui qui pendant 4 ans, par delà les mers, en Afrique et partout où ses fonctions l'appelaient, a soutenu nos espoirs et assuré le maintien de nos traditions. Il anima de sa flamme cette cohorte de médecins coloniaux rassemblés autour de lui ou dispersés dans ce qui était toujours l'Empire, les conjurant de sa voix puissante dont l'écho leur parvenait sur les ondes comme à nous-mêmes en

France, de continuer à servir la cause qui nous est chère, à poursuivre sans défaillance là où le sort les avait placés, le bon combat, celui comme aimait à dire le Gouverneur Général Olivier que « l'on soutient pour faire vivre les hommes et non pour les détruire ». Roubaud, Sicé, n'est-il pas symbolique que ces deux disciples de Mesnil aient tour à tour accédé à cette présidence, et n'est-ce pas encore un hommage que nous rendions en leurs hautes personnalités au Maître qui leur avait infusé sa foi en l'avenir de notre Société, et dont l'ombre tutélaire plane toujours sur elle.

Monsieur le professeur Launoy, vous de qui je reçois aujourd'hui l'investiture, votre place était marquée ici. Elle consacrait la carrière et les travaux du savant dont le nom restera attaché à ces deux notions fondamentales, la synergie médicamenteuse et la vaccination chimique préventive, notions fécondes qui ont si heureusement transformé la physionomie de la trypanosomiase pour le bien des populations les plus déshéritées de l'Afrique noire. La thérapeutique chimiopréventive est la thérapeutique de l'avenir, écriviez-vous en 1948. Vous avez ouvert là des perspectives aux prolongements insoupçonnés. Que de patience et de volonté ne vous a-t-il pas fallu pour imposer, à la suite d'une rigoureuse expérimentation qui s'échelonne sur plus de 30 années, ces données nouvelles. Le docteur Roux disait qu'il n'y a qu'une qualité qui compte chez l'homme, c'est la persévérance. La possédant au suprême degré, vous en récoltez les fruits magnifiques et lorsque, avec cette modestie non affectée qui est un trait de votre caractère, vous vous étonniez d'avoir été porté à cette présidence par une majorité de « Coloniaux », vous Universitaire métropolitain, nous pensions en nous-mêmes que ce sont des hommes comme vous qui permettent ces vastes réalisations dont la victoire sur le trypanosome nous offre l'exemple le plus saisissant. Je pourrais, Monsieur, m'étendre à l'envi sur votre œuvre, dire ce que fut celle du professeur à qui la Faculté de Pharmacie dut le premier enseignement de la Pharmacodynamie, celle du physiologiste, de l'histologiste et du biochimiste, marquée par 50 ans de travaux sur les sujets les plus divers, mais soyez sans inquiétude, je ne vous infligerai pas la lecture de ce palmarès, elle serait trop longue et me conduirait au surplus à m'évader du cadre de la Pathologie Exotique. Mais je ne puis taire mon admiration au Directeur scientifique de la *Biologie médicale* dont le cinquantenaire tombe précisément au moment où vous quittez votre présidence. Cette revue que vous dirigez depuis sa fondation, elle vous doit d'avoir diffusé à travers le monde et sous la plume des plus grands spécialistes les progrès de nos connaissances biologiques. Vous y avez fait une large place à ce qui relève de nos disciplines et fait appel à la compétence de membres particulière-

ment qualifiés de notre Société ; là encore, vous avez bien mérité de la Pathologie Exotique. Quant aux articles signés de votre main, ils sont nombreux et embrassent les sujets les plus variés, attestant votre vaste érudition. Laissez-moi enfin vous dire, Monsieur le Président, ma confusion de m'asseoir après vous dans ce fauteuil.

Mes chers Collègues, si sa vitalité présente ou passée est garante de l'avenir de notre Société qui a subi victorieusement l'épreuve des circonstances, il nous faut cependant tenir compte de l'évolution, marquée surtout depuis la seconde guerre mondiale, qui doit ouvrir à notre action des perspectives nouvelles, et c'est résolument vers cet avenir qu'il nous convient de tourner nos regards. D'immenses progrès ont été accomplis ces dernières années en thérapeutique et plus encore en prophylaxie, d'audacieuses conceptions ont vu le jour, suivies de réalisations pratiques à une échelle inconnue jusque-là. Pour ce qui est du paludisme, fléau majeur de nos territoires d'outre-mer, on peut envisager, sinon son éradication totale du globe dans un délai de 50 ans comme l'a écrit un auteur américain à l'optimisme peut-être excessif, du moins une régression considérable de son incidence comme facteur de morbidité et de mortalité. Il en est de même des autres endémies transmises par les arthropodes, et le temps est bien révolu des épidémies meurtrières de fièvre jaune, de peste, de typhus, de fièvres récurrentes. Dans ce domaine, l'ère des grandes découvertes semble close, ce qui ne signifie pas que les chercheurs voient se fermer le champ des investigations qui s'offrait à leurs aînés ; un sujet n'est jamais épuisé, en épidémiologie notamment ; combien d'inconnues subistent qui posent des problèmes attendant encore une solution des efforts conjugués des microbiologistes et des naturalistes ! Mais ces fléaux que nous savons maîtriser ne sont plus, comme une opinion mal informée incline toujours à le penser, les facteurs essentiels de stagnation, voire de dépopulation, de nos territoires africains. Réserve faite du tribut payé par les autochtones aux rickettsioses, objet des beaux travaux de nos collègues Giroud et Le Gac qui en donnent la primeur à notre Société, ce n'est pas tant des résultats escomptés de ces recherches que de l'application judicieuse d'une Hygiène comprise sous sa véritable signification que réside l'amélioration de la situation démographique de ces pays vers laquelle tend en définitive l'action médico-sociale. N'est-ce pas au reste répondre aux vœux exprimés par nos anciens Présidents Calmette et Marchoux, ces apôtres de l'Hygiène et de la Médecine préventive créée par E. Roux, et dont plus près de nous l'importance a été soulignée par Noel Bernard, Sicé, Vaucel, avec l'autorité attachée à leurs hautes fonctions, comme je l'ai soulignée moi-même partout où il m'a été donné de faire de l'enseignement. Avec le recul

du temps, cette notion capitale s'impose chaque jour davantage aux coloniaux qui ont longuement vécu en contact quotidien avec la réalité en Afrique et à Madagascar, et qui savent que les problèmes de Santé publique s'y présentent sous un aspect différent de celui de la Métropole, surtout en ce qui concerne les populations rurales trop dispersées pour bénéficier d'une action médicale immédiate et soutenue au même titre que les centres plus ou moins européanisés.

Notre Société ne sortirait pas des limites de ses compétences, et il suffit pour s'en convaincre de se reporter au texte de l'allocution que prononçait à cette place E. Roubaud en 1936, si elle demandait à des personnalités spécialisées dans les questions de technique sanitaire outre-mer comme de celles relatives à l'alimentation, à l'élevage, au développement des cultures vivrières, de venir parfois nous en entretenir, en marge des communications habituelles de nos séances. Je regrette pour ma part que nous n'ayons pas eu l'écho dans nos *Bulletins* des recherches entreprises depuis plusieurs années par la Mission anthropologique de l'A. O. F. sur l'alimentation et la nutrition et qui sont à maints points de vue d'un puissant intérêt ; ce n'est là qu'un exemple. Je sais aussi qu'un grand effort de propagande sanitaire par le film se réalise en Afrique sous les auspices du Ministère de la France d'outre-mer, initiative des plus utiles dont le haut fonctionnaire qui en est actuellement l'animateur ne refuserait certainement pas de nous parler un jour. Je souhaiterais également voir reprendre ces contacts interrompus en fait depuis la guerre entre les Pouvoirs Publics et notre Société dont les représentants étaient officiellement consultés dans les Commissions ayant à connaître des grands problèmes médico-sanitaires des territoires d'outre-mer. Enfin, nous ne saurions nous désintéresser du fléau de l'alcoolisme, évoqué déjà par E. Brumpt il y a plus de 20 ans, contre lequel nous sommes peut-être désarmés, mais dont il est de notre devoir de souligner l'extension avec ses conséquences sur la santé de populations vers lesquelles sont dirigés nos efforts pour les amener à participer à leur tour au progrès humain.

Mais si je soumets ces quelques réflexions à vos méditations, ce n'est nullement en vue de voir modifier notre ligne de conduite établie par une longue tradition. L'intérêt de nos réunions ne vaudra toujours que par l'apport de communications originales et par les discussions que suscite leur présentation. Sur ce point, nous sommes largement favorisés car nous faisons preuve d'un grand libéralisme qui a pu paraître parfois excessif, mais dont nous n'avons pas à nous départir en raison de l'éloignement et souvent de l'isolement dans lequel sont placés nos correspondants qui ne disposent

pas toujours de la documentation indispensable à la rédaction de leurs travaux. Il n'est sans doute pas impossible de compléter ou de rectifier, avec l'accord des auteurs, ce qui serait de nature à nuire à la portée d'une note ou d'un mémoire ou de donner lieu à critique de la part des lecteurs de notre *Bulletin*. La Pathologie Exotique touche à de nombreuses sections de la Biologie qui sont toutes représentées au sein de notre Société. Il est désirable qu'elles s'harmonisent dans le programme de nos séances. A cet égard, il est des indifférences ou des timidités, que Marchoux regrettait déjà du temps de sa présidence, et qu'il ne tiendra qu'à nous de vaincre. Par ailleurs, vu la place que tiennent à nos réunions les questions de thérapeutique que la découverte de nouveaux produits actifs soumet à une constante évolution, nous répondrions certainement au vœu de la plupart de nos membres en suggérant à ceux qui sont particulièrement compétents de faire de temps à autre une synthèse des acquisitions actuelles envisagées sous l'angle essentiellement pratique.

Mes chers Collègues, soyez assuré que je tiendrai à justifier la confiance dont vous m'avez honoré. Je sais pouvoir compter sur l'appui des trois Présidents que nous avons le bonheur de compter parmi nous, sur le concours des personnalités éminentes de notre Conseil et de notre Bureau pour faciliter ma tâche. Un tel patronage garantit que si des initiatives sont à prendre, elles ne s'exerceront qu'avec le contrepoids nécessaire d'une longue expérience. Des difficultés, certes nous en éprouverons, et je pense à celles que connaissent toujours nos Secrétaires Généraux Deschiens et Riou qui assument la lourde charge de la rédaction de notre *Bulletin*, et surtout à celles qui assaillent notre Trésorier P. Nicolle dont nous louons la prudence avec laquelle il gère un budget, hélas trop modeste, afin de nous mettre à l'abri de surprises qui, en matière de finances, sont à notre époque plus souvent pénibles qu'agréables. Ces difficultés, nous nous emploierons à les surmonter. J'ai le ferme espoir qu'avec votre concours et celui de tous nos collègues dispersés sur les cinq continents, la Société de Pathologie Exotique va poursuivre dans la sérénité son œuvre scientifique et humanitaire, contribuant dans la sphère de ses activités à servir le prestige de notre pays.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL (*)

M. Ouzilleau. — Ayant pris connaissance — bien tardivement — des articles de nos confrères Lalouel : « Trypanosomiase dans le Bas Oubangui » (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, **42**, 229) et Lotte : « Foyer de trypanosomiase de Nola » (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 374), nous présentons les remarques suivantes :

Selon ces auteurs, on ne se serait rendu compte de la valeur de la chimioprophylaxie en matière de trypanosomiase et on n'aurait mis celle-ci en pratique qu'en 1930 (Bas Oubangui) et en 1935 (Haute Sangha) suivant les indications et les directives de J. Jamot qui en aurait été l'initiateur.

Nous renvoyons aux communications que nous avons faites dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* (1915, **8**, 138 et 178 : « La maladie du sommeil dans le Bas-M'Bomou ») et au rapport que nous avons déposé à l'Institut Pasteur de Brazzaville, à la veille de la guerre de 1914-1918 : « Maladie du sommeil en Ibenga Motaba ». Ce rapport faisait suite à la mission qui nous fut confiée le 5 septembre 1913 par ordre du Lieutenant-Gouverneur du Moyen Congo, mission ayant pour objectif « d'établir un plan de campagne pour la lutte contre la trypanosomiase et commencer cette lutte avec les moyens mis à notre disposition ».

Seule, la déclaration de guerre (août 1914) a interrompu la campagne de prophylaxie que nous avions entreprise en A. E. F. et mise en pratique dès 1912. Ce n'est que dix ans plus tard que cette campagne fut reprise en A. E. F. et au Cameroun, sans modifier les vues et les directives administratives et médicales que nous avions précédemment données.

Nous nous exprimions en ces termes :

« La prophylaxie de la maladie du sommeil est une affaire de volonté et d'argent. Il faut et il suffit de disperser dans toutes les régions infectées, un nombre de médecins suffisant pour qu'en quelques années (2 ou 3 ans) tous les malades soient recensés et soignés.

« Heureusement les 1.800.000 km² de l'A. E. F. ne sont pas contaminés et on peut déjà soustraire à cette œuvre de prophylaxie 800.000 km² de territoire indemne, en particulier toute la région

(*) Séance du 13 janvier 1954.

du Tchad. Il reste donc 1.000.000 km² à visiter, dont par une enquête et une observation très brève, on arrivera sans doute à éliminer encore beaucoup de tranches de terrain non contaminées ou inhabitées.

« L'organisation de cette prophylaxie pourrait être remise à une vingtaine de médecins qui seraient uniquement employés à cette œuvre. Le traitement et la stérilisation de tous ces malades, réservoirs habituels de virus, seraient obtenus facilement dans les conditions auxquelles nous sommes arrivés dans le Bas M'Bomou, c'est-à-dire que chacun pourrait recevoir 5 injections de 1 g. d'atoxyl par an.

« Etant donné que la circonscription de Bangassou qui a environ 100.000 km² de superficie comprend au maximum 10.000 malades, on peut tabler sur elle pour estimer à une moyenne de 100.000 les trypanosomés de toute l'A. E. F., c'est-à-dire que la quantité d'atoxyl nécessaire pour arriver à un résultat serait de 500 kg. par an pendant 2 à 3 ans ».

En rectifiant certaines données, à savoir l'activité des trypanocides actuellement en usage et l'extension du foyer au Cameroun (allemand à l'époque), on peut se rendre compte que bien avant 1930, la chimioprophylaxie de la trypanosomiase et sa prophylaxie générale étaient efficacement entreprises.

Discussion.

R. Deschiens. — Nous référant au mémoire publié par M. Vaucel sur la maladie du sommeil au Cameroun dans la *Revue des Sciences Médicales, Pharmaceutiques et Vétérinaires de l'Afrique Française Libre* (1942, **1**, 100), nous rappelons que Millous (1904), Heckenroth (1906-1907), Quérandel (1906-1907), Ouzileau (1907-1909), Martin, Ringenbach (1910) et Aubert (1910) prospectant la Sangha, la Likouala et la Lobaye et trouvant des pourcentages de contamination de 10 à 15 o/o, insistèrent sur la progression de la maladie du sommeil du Nord au Sud, par bonds successifs, épidémiques. Il apparaît déjà que la maladie est en recrudescence en Sangha et sur les rives de l'Oubangui. L'organisation de la lutte contre la maladie du sommeil dans les territoires considérés date de 1910.

COMMUNICATIONS

INTÉRÊT DU BENZAL-ISONICOTYL-HYDRAZONE-MÉTA-SULFONIQUE EN THÉRAPEUTIQUE ANTILÉPREUSE

Par H. FLOCH (*)

L'utilisation de l'Isoniazide en thérapeutique antilépreuse n'a pas donné de résultats remarquables (1).

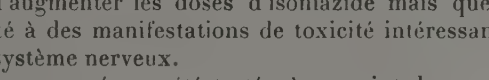
Latapi et ses collaborateurs ont enregistré des améliorations cliniques, bactériologiques et histologiques durant les premiers mois du traitement, améliorations qui ne se sont pas maintenues au bout d'un an (2).

Pour notre part nous avons été frappés par l'irrégularité de l'action de ce produit apparemment très actif chez certains malades, très peu chez la plupart des autres (3).

Comme en toute chimiothérapie on a songé à diminuer la toxicité de l'I. N. H. tout en maintenant (ou augmentant) son activité, surtout que du fait de l'affaiblissement de l'activité de l'I. N. H. contre le B. K. après quelques mois de traitement (résistance) on a essayé d'augmenter les doses d'isoniazide mais que l'on s'est alors heurté à des manifestations de toxicité intéressant principalement le système nerveux.

Plusieurs composés ont été testés à ce point de vue, *in vitro* et *in vivo* ; certains même ont été essayés en thérapeutique antituberculeuse (4).

Nous avons pu depuis dix mois utiliser en thérapeutique antilépreuse le G. 6o5 de Girard (**), sel de sodium de l'*isonicotyl-hydrazone de la métasulfobenzaldéhyde :*



* * *

(*) Séance du 13 janvier 1954.

(**) Nous remercions le docteur Destouches et les Laboratoires Roussel qui nous ont aimablement fourni la quantité de produit nécessaire à nos essais thérapeutiques.

Ce corps a pour poids moléculaire 399 et renferme 137 g. d'I. N. H. (34,3 o/o) ; l'acide G. 605 contient, lui, 45 o/o d'I. N. H. 25 mg. d'isoniazide par 20 g. de poids par voie gastrique donnent 50 o/o de mortalité chez la souris, tandis que ces animaux de laboratoire supportent sans trouble apparent, par la voie buccale, 50 mg. par jour de G. 605 à dose unique, administrée pendant 15 jours consécutifs.

Au point de vue action thérapeutique expérimentale contre *M. tuberculosis*, chez la souris, on semble considérer que le G. 605 est actif comme l'I. N. H. poids pour poids.

Le sel de sodium est blanc, cristallisé avec $4H^2O$ en aiguilles cotonneuses, soluble à froid dans 33 parties d'eau mais bien plus soluble à chaud. La solution saturée à froid peut être rendue isotonique par une petite quantité d'urée ; elle est neutre.

Le sel de lithium, anhydre, est soluble à 12 o/o.

Le sel de potassium est extrêmement soluble, contrairement au sel de calcium, qui l'est fort peu.

Le sel de lysidine, très soluble lui aussi, convient en association avec les sels de sodium et de potassium à la préparation des solutions pour injections par la voie parentérale.

Un avantage non négligeable du G. 605 est que la *métasulfobenzaldéhyde* est aisée à préparer contrairement à d'autres composés qui ont été combinés avec l'hydrazone de l'acide isonicotinique et recommandés en thérapeutique antituberculeuse (4). Son prix de revient, en conséquence, ne devrait pas être élevé et rester approximativement celui de l'I. N. H.

En clinique, le G. 605 aurait pu être utilisé à des doses de 3 à 8 g. par jour sans autres troubles que, chez quelques sujets seulement d'ailleurs, des incidents digestifs mineurs (inappétence, état saburral, nausées). Les premiers résultats thérapeutiques seraient encourageants dans la tuberculose pulmonaire (5).

*
* *

Nous avons mis en traitement par le G. 605 depuis le début de mars 1953, 18 malades, soit depuis 10 mois en fin décembre de cette année.

Un seul de ces malades a supporté 5 g. par jour du produit. Pour la plupart des autres il a fallu diminuer la dose quotidienne administrée au début, à la suite de petits troubles digestifs (anorexie, gastralgie, vomissements) en général et arriver à 4, 3 ou même 2 g. seulement. Deux enfants de 11 et 7 ans ont bien supporté 1 g. par jour.

Onze de nos malades ont été traités d'emblée par le G. 605 ; les

autres avaient déjà subi auparavant des thérapeutiques actives notamment par les sulfones (DDS).

Sur nos 18 malades nous trouvons : huit « lépromateux », un « frontière » (« border-line »), quatre « tuberculoïdes » et cinq « indifférenciés » ; mais, pour traitement irrégulier, nous ne pouvons tenir compte que de six de nos lépromateux dans nos conclusions.

Voici résumés les résultats obtenus :

1° *Cas lépromateux.* — Amélioration clinique chez tous les malades (six) ce qui s'oppose déjà à ce que nous avons personnellement enregistré avec l'I. N. H. Les doses quotidiennes et les durées de traitement pour nos 6 malades ont été : 3 g. pendant 10 mois, 3 g. pendant 7 mois 1/2, 3 g. pendant 6 mois, 3 g. pendant 7 mois, 3 g. pendant 5 mois, 2 g. 5 pendant 5 mois.

Au point de vue bactériologique nous notons que 5 malades ont été très améliorés.

Trois d'entre eux qui avaient des *Bacilles de Hansen* dans le mucus nasal ont vu cet examen se négativer. Les frottis de biopsie qui montraient de très nombreux B. H. normaux au point de vue morphologie sont devenus négatifs chez trois malades. Chez deux autres cet examen montre des B. H. très diminués en nombre (pas de globis) et granuleux. Chez notre dernier patient par contre nous n'avons noté aucun changement favorable : il s'agit du malade ayant reçu 2 g. 5 de G. 605 par jour pendant 5 mois.

Nous relevons en outre une amélioration histologique chez tous ces malades, sauf encore chez celui dont l'aspect bactériologique n'a pas subi de modification ; en général l'amélioration histologique nous a paru moins avancée que l'amélioration bactériologique ne l'était.

2° *Cas frontière.* — Le seul malade présentant cette forme de lèpre, après 7 mois de traitement, était très amélioré cliniquement, bactériologiquement (négativé) et histologiquement.

3° *Cas tuberculoïdes.* — Nos trois malades tuberculoïdes après respectivement des traitements de 7 mois à 5 g. par jour (lésions cutanées typiques et névrite du sciatique poplité externe droit) ; de 8 mois à 3 g. par jour (lésions cutanées typiques et névrite du cubital droit) et de 8 mois à 2 g. par jour (lésion tuberculoïde ancienne déjà améliorée par 3 ans de sulfonothérapie) ont certainement tous trois (surtout les deux premiers) profité de cette thérapeutique, ce qui est aussi à souligner.

4° *Cas indifférenciés.* — Voici les résultats enregistrés chez nos cinq lépreux indifférenciés. Un malade a été traité 8 mois à 3 g. puis à 2 g. par jour (lésion cutanée maculeuse et névrite du sciatique poplité externe droit) ; il est légèrement amélioré. Un autre a

été traité durant 8 mois à 3 g. par jour (lésion cutanée indifférenciée sans névrite) ; son état est stationnaire. Un troisième malade traité pendant 5 mois à 2 g. par jour (lésion cutanée unique d'apparition récente) est très nettement amélioré. Enfin les deux derniers (enfants de l'Ecole Marchoux) présentaient de vieilles lésions inactives, traitées déjà depuis 2 et 4 ans par la DDS ; leur état est resté stationnaire après 6 mois de traitement ce qui n'est pas pour nous étonner. Donc sur nos cinq « indifférenciés », l'un au début de son affection a été très amélioré et un autre légèrement amélioré, en quelques mois. Mais on sait combien il faut être prudent dans l'appréciation de telles améliorations cliniques chez des « indifférenciés ».

On a pu penser que la thérapeutique antilépreuse pouvait être plus ou moins active suivant la race des malades. Si notre seul malade non amélioré est de race blanche (les Européens font en Guyane des formes de lèpre en général plus graves que celles que présentent les Créoles) nous trouvons sur nos 7 malades atteints de lèpre maligne, trois Européens dont deux ont été très améliorés et l'un même bactériologiquement négativé. On ne peut donc faire entrer à notre avis l'influence raciale en ligne de compte dans le cas particulier.

* * *

Nous conclurons après avoir traité 18 lépreux durant des périodes de 5 à 10 mois par le G. 605 (sel de sodium de l'acide *benzal-isonicotyl-hydrazone-métasulfonique*) que ce corps nous a donné des résultats indiscutablement plus favorables que ne l'a fait précédemment l'I. N. H.

Sur huit malades atteints de formes malignes de lèpre (forme lépromateuse et forme frontière) un seul ne s'est pas amélioré du point de vue bactériologique et histologique et ceci après 5 mois de traitement, dans le cas particulier.

La différence d'activité que nous avons enregistrée entre l'I. N. H. et le G. 605 donne à penser que ce dernier composé est, au moins partiellement, actif par sa molécule, ce qui reste à prouver cependant, selon nous.

L'amélioration bactériologique est en général rapide et à peu près parallèle à l'amélioration clinique, ce que l'on n'observe pas d'ordinaire avec les sulfones. On peut aboutir en quelques mois, chez des lépromateux au début, à des blanchiments bactériologiques au moins apparents. L'amélioration histologique est plus tardive mais pratiquement toujours manifeste.

La dose moyenne supportée par nos malades a été de 3 g. par

jour (5 maximum, 2 minimum) administrée en trois fois au moment des repas.

Nos malades jouissaient de repos thérapeutique un jour par semaine.

Nous pensons que les risques de résistance au G. 605 existent autant qu'avec l'I. N. H. (6) ; dans ces conditions il conviendrait, à notre avis, maintenant que l'activité propre de l'isonicotyl-hydrazone de la métasulfobenzaldéhyde est pour nous prouvée, de l'utiliser en traitement associé avec les sulfones.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

Bibliographie

(1) Rapport de la Commission de Thérapeutique. *VI^e Congrès International de Léprologie*. Madrid, 3-10 octobre 1953.

(2) Latapi (F.), Barba Rubio (J.), Rodriguez (O.) y Castro Estrado (S.). — Isoniasida en Lepra. Resultado del tratamiento durante un anö. *VI^e Congreso Internacional de Leprologia*, Madrid, octubre de 1953.

(3) Floch (H.) et Suréau (P.). — Résultats d'essais de traitement de la lèpre par l'I. N. H. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane. Publication n° 292*, août 1953, XIV^e année.

(4) Brouet (G.), Halpern (B. N.), Marche (J.) et Mme Mallet (J.). — Etudes expérimentales et cliniques d'un nouvel agent chimiothérapique de la tuberculose (Isonicotyl-hydrazone de la glycuronolactone). *Presse Médicale*, 61, n° 42, juin 1953, pp. 863-865.

(5) Capel (F.). — Premières observations sur le sel de sodium de l'acide benzal-isonicotyl-hydrazone-méta-sulfonique (G. 605) dans le traitement de la tuberculose. *Thèse pour le Doctorat en Médecine*. Paris. 1953.

(6) Rist (N.) et Grumbach (F.). — L'hydrazide isonicotinique. Activité antituberculeuse chez la souris. Création de souches résistantes *in vitro*. Société Française de Microbiologie, 3 avril 1953.

SYNDROME DE MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE EN GUYANE FRANÇAISE

Par H. FLOCH (*)

En 1950 nous avons enregistré la mononucléose infectieuse chez trois malades, diagnostic qu'on ne put confirmer par la réaction de Paul-Bunnel Davidson (1). En 1951, nous avons relevé l'observation d'une malade qui, cliniquement, faisait une

(*) Séance du 9 décembre 1953.

mononucléose infectieuse et chez qui, cependant, la même réaction fut encore négative (2).

En 1952, nous avons relevé l'observation suivante :

H. F..., âgé de 16 ans, élève au Lycée de Cayenne, bien portant jusque-là, présente, dans la nuit du lundi 3 au 4 mars 1952, un accès fébrile avec frisson (température 39°3) et vomissements.

Le lendemain matin la température est subnormale (37°5), elle monte le soir à 38°2.

Un frottis de sang effectué ce jour donne comme résultats : pas d'hématozoaires ; formule leucocytaire : poly. neutro. 66, poly. éosino. 1, mono. 4, lympho. 29.

Les jours suivants H. F... est un peu fatigué, a peu d'appétit, aussi prend-on sa température matin et soir :

5 mars : 37°5 et 38°1 ; 6 mars : 37°5 et 38° ; 7 mars : 37°6 et 38°2 ;

8 mars : 37°6 et 38°1 ; 9 mars : 38°8 et 37°.

Mais dans la nuit du 9 au 10 mars survient un second accès de fièvre (39°9) avec frissons, agitation, inquiétude, vomissements, facies vultueux. Cliniquement, il semble qu'on ait affaire à un accès de paludisme et un nouveau frottis est effectué aussitôt.

Après quelques heures la température s'abaisse et le matin elle est de 36°6.

L'examen de sang ne permet pas de déceler d'hématozoaires et montre la formule leucocytaire suivante : poly. neutro. 29, poly. éosino. 1, mono. 2, lympho. 68 ; les leucocytes sont au nombre de 15.000 par millimètre cube.

Le malade présente alors de la micropolyadénopathie nette surtout à la région cervicale.

A partir de ce jour, la température reste normale matin et soir.

Les formules et numérations leucocytaires que l'on pratique donnent les résultats suivants :

10 mars : Leucocytes 17.000 ; formule leucocytaire : poly. neutro. 23, poly. éosino. 2, mono. 10, lympho. 65.

11 mars : Leucocytes 14.200 ; formule leucocytaire : poly. neutro. 22, éosino. 1, mono. 9, lympho. 68.

12 mars : Leucocytes 12.000 ; formule leucocytaire : poly. neutro. 10, mono. 25, moyens mono. 60, lympho. 5.

13 mars : Leucocytes 9.800 ; formule leucocytaire : poly. neutro. 13, poly. éosino. 1, mono. 16, moyens mono. 53, lympho. 17.

15 mars : Leucocytes 12.600 ; formule leucocytaire : poly. neutro. 28, poly. éosino. 1, mono. 20, moyens mono. 42, lympho. 9.

17 mars : Leucocytes 9.000 ; formule leucocytaire : poly. neutro. 36, poly. éosino. 2, mono. 16, moyens mono. 30, lympho. 16.

Une angine blanche se manifeste ce jour ; à l'examen direct on n'observe que des cocci gram négatifs ; à l'ensemencement on obtient un bacille pyocyanique et un paraméningocoque *(B. crassus)*.

Traitement de l'angine : pénicilline en pulvérisation ; après quelques jours une amélioration se manifeste puis l'angine disparaît.

Les adénites qui avaient commencé à diminuer continuent aussi à s'atténuer.

19 mars : Leucocytes 5.600 ; formule leucocytaire : poly. neutro. 60, poly. éosino. 11, mono. 20, moyens mono. 8, lympho. 1.

24 mars : Leucocytes 5.800 ; formule leucocytaire : poly. neutro. 41, poly. éosino. 3, mono. 11, moyens mono. 20, lympho. 25.

L'amélioration semble manifeste, l'état général est meilleur, le malade entre en convalescence.

Le 25 avril la formule est devenue : poly. neutro. 59, poly. éosino. 6, mono. 7, moyens mono. 4, lympho. 24 ; et le 26 mai : poly. neutro. 58, poly. éosino. 7, mono. 1, moyens mono. 9, lympho. 25.

Du sérum est prélevé pour réaction de Paul-Bunnel qui donne un résultat négatif (R. Sohier).

Le malade a été traité par l'Auréomycine dès le 9 mars lorsque le diagnostic de mononucléose infectieuse a été posé (huit capsules de 0,250 par jour pendant une dizaine de jours) ; c'est en plein traitement par l'Auréomycine qu'est apparue l'angine blanche, très étendue ; les germes qui y furent trouvés (*B. crassus* et B. pyocyanique) étaient évidemment résistants à cet antibiotique.

*
* *

Une mononucléose infectieuse sans positivité de la réaction de Paul-Bunnel ne serait pas une véritable mononucléose infectieuse.

Cependant tout n'est pas en réalité réglé au point de vue symptomatologie et sérologie de la M. I.

Voici en effet quelques passages intéressants à ce sujet :

« Ainsi il apparaît surtout que dans la M. I., l'hyperleucocytose est loin d'être la règle et que la réaction lymphocytaire est la dominante étiologique ».

« Certaines notions classiques gagneraient donc à être revisées ou remaniées. Angines permanentes. Adénopathies constantes. Splénomégalie habituelle. Hyperleucocytose très inconstante. Lymphocytose et mononucléose prépondérante. Anémie discrète. Réaction de Paul-Bunnel constante. Atypicité clinique dans 1/3 des cas » (3).

« La mononucléose infectieuse doit être érigée en entité bien

caractérisée encore qu'il existe à cet égard des thèses divergentes et contradictoires. Elle forme un tout clinique et humoral très distinct ».

« La symptomatologie atypique est polymorphe et peut égarer initialement le diagnostic en l'absence de tests cliniques de la forme classique ».

« La réaction de Paul-Bunnel est indispensable pour confirmer le diagnostic ; sa spécificité ne peut être mise en doute » (4).

Or on sait qu'il existe des adénolymphoïdites ayant tous les caractères de la mononucléose infectieuse typique mais pour lesquelles la réaction de Paul-Bunnel reste négative. Dans ce cas il est recommandé de rechercher la positivité d'autres réactions de Mac Lagan, de Hanger (malheureusement nous n'avons pu les faire pratiquer chez nos malades).

D'autre part des ictères infectieux (notamment) sans mononucléose sont rattachés « indiscutablement » à la M. I. sur le vu de la positivité de la réaction de Paul-Bunnel.

On sait que le traitement des mononucléoses infectieuses par l'Auréomycine a été très discuté ; il semble cependant qu'il y ait intérêt à préconiser cet antibiotique (5).

*
* *

En outre, à côté de la mononucléose infectieuse signalons la lymphocytose infectieuse de Carl Smith, affection des enfants plus que des adultes, à signes cliniques assez peu évocateurs ; catarrhe rhinopharyngé, fièvre peu élevée, asthénie, atteinte de l'état général ; leucocytose (40.000, 60.000 leucocytes et même plus) ; 75 o/o de ces leucocytes sont des lymphocytes normaux (ce n'est pas le cas en Guyane) ; la réaction de Paul et Bunnel est négative.

*
* *

Toujours est-il que la constance de la négativité de la réaction de Paul-Bunnel en Guyane, jusqu'ici, est frappante ; il semblerait donc que l'on s'y trouve en présence d'une affection voisine mais étiologiquement différente.

La question est d'autant plus intéressante qu'il nous paraît que nous avons été en présence, en février, mars et avril 1952, d'une véritable petite épidémie de mononucléose infectieuse que nous pensons avoir pu détecter rétrospectivement en étudiant sur nos registres les formules leucocytaires des malades des hôpitaux qui

sont demandés à l'I. P. sans renseignements cliniques habituellement.

Voici A. C..., fillette créole de 6 ans qui est hospitalisée (Hôpital Jean Martial, service du docteur Gippet) le 18 février. Elle y est soignée jusqu'au 13 mars pour une affection se manifestant par une congestion pulmonaire gauche et une adénite cervicale. La température du 18 au 25 février reste autour de 37°8 le matin pour atteindre 38°5, 39° le soir ; plus tard elle est subnormale. Le 18 février on a trouvé à l'I. P., pour cette malade, la formule leucocytaire suivante : poly. neutro 22, poly. éosino. 2, mono. 1, lympho. 75 ; en outre pas d'hématozoaires.

Chez d'autres malades dont nous n'avons pu obtenir de renseignements cliniques intéressants, nous avons trouvé alors les taux d'hyperlymphocytoses suivants : 61, 53, 53, 49, 52, 44, 46, 57, 53, 51, 57, 64, 45, 50 ; cette fréquence des « lymphocytoses » est indiscutablement anormale.

Remarquons, en outre, que les malades que nous avons observés en 1950 et en 1951 l'ont été aussi dans le premier trimestre de ces années.

C'est donc à cette époque qu'il faudrait, croyons-nous, particulièrement songer à la possibilité de la M. I. en Guyane.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

Bibliographie

(1) Floch (H.). — Mononucléose infectieuse. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane en 1950. *Archives de l'I. P. de la Guyane.* Publication n° 229, avril 1950.

(2) Floch (H.). — Mononucléose infectieuse. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane. *Archives de l'I. P. de la Guyane.* Publication n° 262, mai 1952.

(3) Cronier (R.), Jarniou (P.), Pedoya (C.) et Costavec (A.). — Considérations sur la mononucléose infectieuse. *La Semaine des Hôpitaux*, 26e année, n° 88, 30 novembre 1950, p. 4552.

(4) Crosnier (R.), Jarniou (P.), Pedoya (C.) et Costavec (A.). — Considérations sur la mononucléose infectieuse. Discussions sur l'entité. Les formes cliniques atypiques. *La Semaine des Hôpitaux*, 26e année, n° 72, 30 septembre 1950, p. 3776.

(5) Carter (C. H.) et Sydenstriker (V. P.). — L'auréomycine dans le traitement de la mononucléose infectieuse. *Amer. Journ. of Med.*, mars 1951.

ACTION ÉVENTUELLE DE L'INJECTION DE LÉPROMINE SUR L'APPARITION DE LA LÈPRE ET SENSIBILITÉ TARDIVE A CET ANTIGÈNE PROVOQUÉE PAR LA VACCINATION AU BCG

Par J. MARKIANOS (*)

Nous rapportons le cas d'une malade qui nous paraît intéressant à cause de la corrélation possible entre l'injection de lépromine et l'apparition des premières lésions, et de la sensibilité tardive à l'antigène de Mitsuda déterminée par la vaccination au BCG.

G. M., nº 621, 5 ans, provenant de Mytilène, née de parents lépreux avec lesquels elle a vécu depuis sa naissance, est adressée à la Station Antilépreuse d'Athènes pour examen le 2-9-1950.

L'examen minutieux ne révèle aucun signe de lèpre et les recherches bactériologiques sont négatives. Nous mettons l'enfant en observation à la Station créée pour les enfants sains, ou supposés sains, nés de parents lépreux.

A partir du 9-6-1952, ayant reçu les réactifs nécessaires, nous avons effectué une série d'épreuves de laboratoire sur G. M. Ainsi, le 9-6-1952, nous pratiquons la réaction à la lépromine de Mitsuda à la face interne de l'avant-bras droit. Le résultat fut complètement négatif et le demeura pendant les mois suivants, avec un changement brusque beaucoup plus tard à la suite d'autres réactions, comme nous le verrons plus loin.

Le 1-7-1952, soit 21 jours après la réaction à la lépromine, nous constatons sur la peau correspondant au trochanter gauche, une tache lépreuse de 3 cm. sur 2 cm., légèrement rose pâle, ainsi qu'une seconde tache à peine perceptible de 2 cm. sur 1 cm. sur la peau de la partie supéro-interne de la fesse gauche. En même temps, on constate que la sensibilité au froid, à la chaleur et à la douleur a disparu en grande partie sur ces lésions cutanées. Le reste de la peau garde un aspect normal. Les examens de laboratoire du mucus nasal et du sang provenant de ces lésions cutanées sont toujours négatifs quant au bacille de Hansen. Malgré cela, nous considérons la petite G. M. comme atteinte de lèpre et nous la séparons des autres pensionnaires en la plaçant sous surveillance particulière. La réaction à la lépromine reste toujours négative. Ainsi, la lèpre s'est déclarée chez notre malade à l'âge de 7 ans, et après 22 mois de son éloignement du milieu lépreux où elle vivait jusqu'alors. On

(*) Séance du 13 janvier 1954

peut donc se demander si l'injection de lépromine, pratiquée 21 jours auparavant, a pu provoquer l'apparition de la lèpre jusque-là latente.

Le 7-7-1952, notre malade a commencé un traitement par la Diasone à la dose de 1/2 g. par jour, midi et soir, peu après les repas. Le 27-7-1952, c'est-à-dire après 20 jours de traitement nous avons constaté que les taches lépreuses décrites ci-dessus devenaient rouge vif, et que deux autres taches roses sont apparues au milieu de la région lombaire. Il semblait s'agir d'une réaction du type Herxheimer, avec aggravation des lésions anciennes, apparition de nouveaux éléments, et surtout avec présence de bacilles de Hansen dans le sang provenant des taches anciennes de la cuisse gauche.

La malade a donc présenté une intolérance au traitement par la Diasone, administrée peut-être à dose trop forte. En diminuant celle-ci, nous sommes, en effet, parvenu à poursuivre le traitement et à obtenir une régression des taches et la disparition des bacilles trouvés jusqu'alors (les examens ont été négatifs les 24-2-1953, 28-4-1953 et le sont restés ensuite).

Sur la même malade, nous avons pratiqué le 26-11-1952 l'épreuve de Mantoux qui a été négative. Par la suite le 30-11-1952, notre malade a reçu la vaccination au BCG par voie intradermique dans la région deltoïdienne gauche. Le 23-12-1952 soit 25 jours après la vaccination et 194 jours après l'injection de lépromine à l'avant-bras droit, nous avons constaté une petite infiltration locale sur ce dernier, infiltration qui s'est accentuée les jours suivants et s'est transformée en une réaction typique (papule rouge foncé, dure et de la dimension d'un petit pois). Cette réaction positive est due sans doute à l'influence exercée par le BCG. Depuis, 8 mois se sont écoulés et ce résultat persiste. Il nous laisse espérer une évolution favorable de la lèpre.

Rosemberg, Souza Campos et Aun ont déjà signalé que chez des enfants présentant une réaction à la lépromine négative, la vaccination buccale par le BCG a été suivie, entre le 70e et le 112e jour après l'injection de lépromine, par l'apparition d'une réaction de Mitsuda positive. Il s'agissait également d'enfants nés de parents lépreux, mais séparés dès leur naisance et ne présentant aucun signe de lèpre (1).

Conclusion

La lèpre s'est déclarée 21 jours après l'injection de lépromine chez un enfant à réaction de Mitsuda négative, séparé depuis 22 mois de ses parents lépreux. On peut se demander si l'injection de cet antigène a favorisé l'apparition de la maladie jusqu'alors

latente. Ultérieurement, la vaccination par le BCG a déterminé, 194 jours après cette injection unique de lépromine, une réaction de Mitsuda positive.

Service de la Station Antilépreuse d'Athènes.

Bibliographie

1. Rosemberg (J.), Souza Campos (N.) et Aun (J. V.). — *Revue Bras. Leprol.*, 1951, **19**, 8-18.

ACTION THÉRAPEUTIQUE DE L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE DANS LA LÈPRE

Par J. MARKIANOS (*)

L'hydrazide de l'acide isonicotinique a constitué pendant ces dernières années l'un des plus efficaces parmi les médicaments antituberculeux. La parenté bien connue entre le bacille de la lèpre et celui de la tuberculose d'une part, et d'autre part l'association de lèpre et de tuberculose constatée chez quelques-uns de nos malades, à la Station Antilépreuse d'Athènes, nous a incité à entreprendre l'expérimentation de ce nouveau produit chez un certain nombre de sujets atteints des deux maladies ou de lèpre seule.

Nous avons commencé nos essais à partir du 2-4-1952, date à laquelle nous avons obtenu les premiers échantillons du médicament. Au début, deux patients atteints de lèpre maculeuse et de tuberculose pulmonaire caverneuse, avec présence de bacilles de Koch dans les crachats, sont mis en traitement. Au fur et à mesure, nous l'avons appliqué à d'autre lépreux atteints ou non de tuberculose pulmonaire. Nous avons choisi des sujets lépreux présentant des lésions cutanées très nettes pour faciliter la constatation clinique de l'amélioration, ou son absence, voire même l'aggravation éventuelle de la maladie. Nous avons mis en traitement au total 44 malades parmi lesquels 13 atteints de lèpre maculeuse, 25 de lèpre tubéreuse, 2 de lèpre maculeuse et de tuberculose pulmonaire, et 4 de lèpre tubéreuse et de tuberculose pulmonaire, confirmées dans tous les cas au point de vue clinique, bactériologique et radiologique.

(*) Séance du 13 janvier 1954.

1) *Lèpre et tuberculose associées.*

Les 2 malades atteints de lèpre maculeuse et de tuberculose pulmonaire n'ont pas présenté d'amélioration notable au point de vue tuberculose. Au contraire, les taches lépreuses ont légèrement pâli, tandis que les données du laboratoire sont restées identiques pour les deux maladies.

Dans la lèpre tubéreuse associée à la tuberculose pulmonaire, nous n'avons noté aucune amélioration pour la tuberculose, mais certains tubercules lépreux ont rétrocédé et se sont résorbés. Toutefois, le plus grand nombre des lésions sont restées inchangées.

Dans les deux catégories de malades, l'état général s'est maintenu assez satisfaisant, comme il l'était d'ailleurs avant la prise du médicament. En tout cas, le produit a été bien supporté pendant les longs mois de traitement, mais n'a presque pas amélioré les malades atteints des deux infections.

2) *Lèpre seule.*

Dans les 13 cas de lèpre maculeuse, l'hydrazide de l'acide isonicotinique a été bien supporté. Les éléments cutanés présentent une certaine amélioration qui est surtout marquée dans les cas récents de la maladie. L'amélioration clinique est suivie de la négativation de la recherche du bacille de Hansen dans le mucus nasal et dans le sang.

Dans les 25 cas de lèpre tubéreuse avec des plaques infiltrées assez étendues chez certains malades, nous avons remarqué l'effacement et la résorption des plus anciens tubercules et de la plus grande partie des infiltrations. Les tubercules récents semblent résister au traitement. Au point de vue bactériologique, on constate chez certains malades la négativité du mucus nasal, tandis que le sang provenant de lésions cutanées demeure constamment positif. En général, les résultats du traitement sont plus ou moins satisfaisants. L'hydrazide de l'acide isonicotinique ne peut donc être recommandé dans le traitement de la lèpre qu'en cas d'intolérance aux sulfones.

Dans la lèpre purement nerveuse, on constate une diminution des douleurs et un arrêt ou un ralentissement de l'évolution de la maladie.

3) *Posologie utilisée et incidents constatés au cours du traitement.*

Nous administrons *per os*, à nos malades, pendant deux ou trois jours 150 mg. du produit, répartis en trois doses après les repas. Si le médicament est bien supporté, nous augmentons ensuite la dose jusqu'à 300 mg. par jour, dose que nous maintenons pendant toute la durée du traitement. Certains malades supportent des doses plus élevées. Cependant les résultats ne sont pas supérieurs, et l'on risque d'avoir des complications qui obligent à suspendre le traitement.

L'hydrazide de l'acide isonicotinique est bien supporté à la dose indiquée plus haut. Mais à la longue, il peut se produire quelques complications :

Ictère qui peut survenir après un traitement de 3 à 4 mois. Parmi les 45 malades, 3 furent atteints d'ictère qui dura 2 à 3 mois, malgré la suspension du traitement, le régime et le traitement spécifique des ictères.

Réaction de type Herxheimer. Les anciens éléments s'aggravent et de nouveaux peuvent se présenter.

Érythrodermatite vésiculeuse avec fièvre et état général assez grave.

Eruptions allergiques du type érythème polymorphe et urticarien.

Stomatite, vertiges, palpitations, glossite exfoliatrice, dysurie, néphrite.

En présence de ces complications, il est indiqué de suspendre l'administration du médicament et d'entreprendre le traitement spécifique.

Conclusion

De ce qui précède nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° L'hydrazide de l'acide isonicotinique dans la lèpre associée à la tuberculose pulmonaire ouverte ne semble pas exercer une action curative appréciable.

2° Dans la lèpre seule, ce médicament possède une certaine action, surtout dans les cas de lèpre récente de forme maculeuse.

3° L'hydrazide de l'acide isonicotinique peut être utilisé dans le traitement de la lèpre en cas d'intolérance aux sulfones.

Service de la Station Antilépreuse d'Athènes.

UTILISATION DE LA DDS-RETARD EN FONCTION DE LA GROSSEUR DES CRISTAUX DE LA SUSPENSION

Par H. FLOCH et A. GÉLARD (*)

Dès notre première publication sur l'utilisation de la DDS en thérapeutique antilépreuse (1) nous recommandions l'usage de celle-ci par la voie intramusculaire dans le but d'obtenir un « retard ». Alors que nous en administrions, au début, 200 mg. par jour, dès ce premier travail, nous nous engagions dans la voie de l'espacement des injections : « Ce schéma thérapeutique n'a rien d'absolu ; nous continuerons à le modifier cherchant par exemple, pour la sulfone-mère injectable, à espacer les injections (trois injections hebdomadaires, de 400 mg. chacune sont bien supportées par plusieurs malades). Telle quelle, cette posologie est bien supportée et la dose quotidienne de 200 mg. atteinte est active, aussi elle peut être recommandée dès maintenant ».

La diaminodiphénylsulfone passait alors pour extrêmement toxique son emploi ne rencontrait que des adversaires (les temps sont heureusement changés !) et il nous fallait progresser lentement.

En décembre de la même année, nous utilisions cependant chez quelques malades 600 mg. tous les trois jours (2).

Quelques mois plus tard nous en étions à deux injections par semaine (3).

« Nous avons utilisé une suspension de Disulone à 10 0/0 en eau physiologique et subtosan. Il est possible de pratiquer par semaine deux injections seulement de 600 mg. chacune ; celles-ci sont très bien supportées et donnent des résultats aussi favorables que ceux obtenus à l'aide de 400 mg. tous les deux jours. »

En utilisant l'huile d'arachide comme véhicule, nous arrivâmes à une seule injection de 1 g. 20 par semaine. Nous ajoutions : « La sulfone-mère administrée en suspension huileuse, selon ce rythme hebdomadaire d'une injection unique de 1 g. 20 est assez bien tolérée en général des malades, mais cependant elle l'est indiscutablement moins régulièrement que les deux injections de 600 mg. de DDS en eau physiologique » (4).

« Nous avons donc utilisé à côté de l'huile d'arachide et suivant la même posologie, l'huile de chaulmoogra comme véhicule de la sulfone-mère. Les résultats obtenus avec l'un et l'autre véhicule,

(*) Séance du 13 janvier 1954.

sont du même ordre : reconnaissons donc simplement que l'huile de chaulmoogra est un véhicule huileux utilisable » (5).

Cependant, à ce moment, l'irrégularité de la résorption de la suspension en huile et les relativement faibles taux sanguins enregistrés durant la seconde semaine nous faisaient rejeter l'injection de 1 g. 20 tous les 15 jours (5).

A l'opposé, l'absorption était bien plus régulière, lorsque le véhicule utilisé était l'eau physiologique gélosée à 2 o/oo, aussi écrivions-nous : « Nous pouvons recommander après de multiples essais (DDS en eau physiologique, DDS en eau physiologique gélosée, DDS en huile d'olive, DDS en huile de chaulmoogra, DDS en chaulmoograte d'éthyle) une injection par semaine de 1 g. 20 de sulfone-mère dans ce véhicule » (6).

Le chaulmoograte d'éthyle nous donnait aussi de bons résultats au point de vue taux sanguins : « La suspension de chaulmoograte d'éthyle a été préconisée par certains auteurs à raison de 1 g. 25 de DDS dans 5 cm³ de chaulmoograte d'éthyle tous les 15 jours. Cette posologie aurait permis à ces auteurs de maintenir la sulfonémie entre 2 et 3 mg. par litre, sulfonémie qu'ils considèrent comme élevée et qui, en réalité est faible.

« Les essais que nous avons effectués avec ce produit nous ont d'ailleurs donné à ce point de vue (nous l'avons souligné plus haut) des résultats meilleurs et à nos yeux plus normaux. Mais nous ne pouvons recommander le rythme de deux injections mensuelles qu'il s'agisse de suspension en chaulmoograte d'éthyle ou en eau gélosée. Nous continuerons à préférer celui de une injection hebdomadaire avec repos thérapeutique d'une semaine tous les deux mois. »

« Il n'est pas possible, par ailleurs, d'envisager, comme le font ces auteurs, la possibilité de l'action thérapeutique autre que théorique du chaulmoograte d'éthyle car il est hors de doute que 5 cm³ de ce produit administrés toutes les semaines (et à plus forte raison tous les 15 jours) représentent une quantité absolument inopérante, même pour les derniers défenseurs des produits chaulmoogriques (Schujmann et Cochrane).

« Nous tenons, d'autre part, pour fort important d'éliminer ces produits de toute préparation sulfonée : il ne faut plus que le moindre doute subsiste (ce que l'on cherche à obtenir malheureusement quelquefois encore) sur le produit réellement actif et ceci, au premier chef, dans l'intérêt des malades. Le chaulmoogra est une médication périmée et ce ne sont pas des considérations de divers ordres qui doivent empêcher de reconnaître la vérité ni même de la dire ».

Signalons que le chaulmoograte d'éthyle est souvent considéré

comme instable et rapidement irritant, c'est pourquoi certaines spécialités l'ont écarté, lui préférant l'huile de chaulmoogra (en association ou même en « combinaison » avec la DDS).

Lors du IIIe Congrès Panaméricain de la Lèpre de Buenos-Aires nous avons pu en outre constater que : « La DDS en injections intramusculaires est, en général, peu utilisée à l'étranger. Trois préparations (spécialités pharmaceutiques) ont par exemple été mises à la disposition des médecins argentins : 1° la DDS en huile ; 2° la DDS en chaulmoograte d'éthyle ; 3° la DDS en eau gélatinée. Les médecins qui ont essayé les deux premières sont unanimes : ces suspensions huileuses ne sont pas pratiques car difficiles à injecter et difficiles à résorber ; ils les abandonnent. Le « retard » de la DDS en eau gélatinée est insuffisant » (7).

* * *

Nous considérions toujours alors que la dose quotidienne de 200 mg. de DDS était la dose optima, tout en n'ignorant pas, nous l'avons signalé souvent, que des doses bien moindres, 100 mg. par exemple, étaient encore actives. Les mêmes constatations ont été faites par divers auteurs et elles ont conduit à admettre que pour des traitements basés sur les propriétés retard de la DDS on pourrait accepter des taux de sulfonémie inférieurs à ceux préconisés auparavant ; ceci conduit à un espacement possible des doses injectées, espacement souhaitable en bien des cas, par exemple celui de populations primitives ou dans des cas plus particuliers : autorisation de travailler ou d'aller en classe, sous réserve de traitement alors que l'on n'est pas assuré de la prise de la DDS par la voie buccale, ce qui survient de plus en plus fréquemment à mesure que les malades sont traités depuis plus longtemps et arrivent à se considérer guéris avant que nous ayons les mêmes conceptions euphoriques.

Nous avons pu enregistrer à la Commission de Thérapeutique du VIe Congrès de Léprologie de Madrid, la tendance à abaisser les doses de DDS administrées quotidiennement. Nous pensons qu'il ne faut pas aller trop loin dans cette voie car nous arriverions à accepter des doses très faibles, bientôt presque homéopathiques, de sulfones.

Voici donc une des conclusions de la Commission de Thérapeutique du Congrès de Léprologie de Madrid au sujet de la DDS, en soulignant d'ailleurs que parmi ceux qui y ont défendu les faibles doses se trouvent les auteurs qui ont obtenu les moins bons résultats d'ensemble, en sulfonothérapie, ce qui doit, quand même, inciter un peu à la prudence (8).

« La dose standard de DDS, pour adultes, ne devrait pas être inférieure à 300 mg. ni supérieure à 1.200 mg. par semaine ».

Or nous arrivons à la dose quotidienne théorique de 80 mg. par jour à la suite d'une injection de 1 g. 20 de DDS toutes les deux semaines et à celle de 70 mg. par jour après une injection de 1 g. 50 de DDS toutes les trois semaines ; ces posologies seraient alors acceptables si, évidemment, les taux de sulfonémie correspondants sont suffisants, chaque jour, entre deux injections successives.

Le tableau I donne les moyennes des taux de sulfonémie pour 100 cm³ de sang que nous avons obtenus chez quatre malades adultes, déjà adaptés il faut le souligner, au traitement sulfoné, après des injections de 1 g. 50 de DDS en solution gélosée à 2 o/oo, injections pratiquées toutes les trois semaines.

TABLEAU I

Injection de 1 g. 50 de DDS en eau gélosée	
Jour après l'injection	Sulfonémie moyenne o/o
1er jour	0,310
2e »	0,460
3e »	0,290
4e »	0,360
5e »	0,350
6e »	0,300
7e »	0,350
8e »	0,330
9e »	0,420
10e »	0,280
11e »	0,440
12e »	0,280
13e »	0,360
14e »	0,195
15e »	0,150
16e »	0,100
17e »	0,100
18e »	0,100
19e »	0,100
20e »	0,100
21e »	0,100

A partir du 16e jour les dosages chez ces malades ont toujours donné des résultats « aux environs de 0,100 », c'est pourquoi nous donnons du 16e au 21e jour ce chiffre sans variations.

Nous pouvons comparer ces taux de sulfonémie avec ceux que nous avons auparavant enregistrés à l'aide de 1 g. 20 de DDS par semaine en eau gélosée (6) et que nous rappelons tableau II.

Tableau II

Injection de 1 g. 20 de DDS en eau gélosée	
Jour après l'injection	Sulfonémie moyenne o/o
1er jour	0,420
2e »	0,510
3e »	0,410
4e »	0,320
5e »	0,320
6e »	0,330

Nous trouvons après injection de 1 g. 20 de DDS un taux de sulfonémie moyen de 0,385 dans les six jours qui suivent contre 0,345 durant les mêmes jours après injection de 1 g. 50 de DDS ; la différence est assez sensible. Nul doute que l'élimination est nettement ralentie avec la DDS 150.

Ce ralentissement a été obtenu par l'augmentation de la grosseur des « grains » ou « cristaux » de DDS. Notre première DDS injectable (1 g. 20) en effet correspondait au tamis 250-300 qui donne pour 70 o/o des grains de 10 à 30 μ, notre seconde DDS (1 g. 50) a été préparée sur notre demande par les Laboratoires Théraplix, que nous remercions, de façon à obtenir des grains plus volumineux dont la résorption devait être théoriquement ralentie par rapport à celle des grains de plus petite taille ; le tamis 150-180 qui a servi à sa préparation donne pour 80 o/o des grains de 90 à 120 μ.

*
* *

Nous dirons pour conclure que l'insolubilité de la DDS nous a amené petit à petit et prudemment à écarter les injections successives.

Nous préférons comme véhicule l'eau physiologique gélosée à 2 o/oo qui donne une résorption et des taux sanguins réguliers et qui est aisément injectable contrairement aux véhicules huileux (huiles diverses, chaulmoograte d'éthyle).

Le retard de la résorption de la DDS après injection intramusculaire dépend en grande partie de la grosseur des « cristaux » injectés.

Ce retard est nettement plus important lorsqu'on injecte des cristaux d'une centaine de μ au lieu de cristaux d'une vingtaine de μ.

La tendance des léprologues est actuellement d'abaisser la dose quotidienne de DDS à administrer, quoiqu'il y ait à ce sujet à notre avis, des réserves à faire et des limites à conserver, nous pensons

que l'on peut envisager d'utiliser au moins chez les malades déjà habitués aux sulfones une seule injection de 1 g. 50 de DDS en eau gélosée à 2 0/00 (tamis 150-180) toutes les trois semaines.

Chez les malades à mettre pour la première fois à ce traitement sulfoné il faudra évidemment être fort prudent durant les premiers mois de la mise en œuvre de la thérapeutique. Il conviendra soit de commencer par des posologies maintenant classiques, puis de passer à l'injection toutes les trois semaines lorsque la tolérance des malades sera suffisante (quelques mois), soit d'administrer au début de petites quantités de la même suspension de DDS à « gros grains ». On pourra par exemple pratiquer une injection de 0 g. 50 par semaine pendant 1 mois, puis une injection de 1 g. tous les 15 jours pendant 2 mois pour arriver enfin à 1 g. 50 toutes les 3 semaines. Il sera en outre évidemment utile d'administrer du protoxalate de fer *per os* pendant les premiers mois du traitement comme cela est recommandable chaque fois que l'on soumet un malade nouveau à la thérapeutique sulfonée.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

Bibliographie

(1) Floch (H.) et Destombes (P.) — Traitement de la lèpre par la diaminodiphénylsulfone (1358 F). *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane. Publication n° 190*, avril 1949.

(2) Floch (H.), Deniel (H.) et Destombes (P.). — Devenir de la sulfone-mère (diaminodiphénylsulfone) dans l'organisme des lépreux. *Archives de l'I. P. de la Guyane. Publication n° 202*, décembre 1949.

(3) Floch (H.) et Destombes (P.). — Emploi de la sulfone-mère et du 1500 F par voies buccale et injectable (sulfone-retard) dans le traitement de la lèpre en Guyane française. *Archives de l'I. P. de la Guyane. Publication n° 226*, mars 1950.

(4) Floch (H.) et Rist (N.). — Action thérapeutique de la sulfone-mère et des sulfones complexes. *V^e Congrès International de Microbiologie*. Rio-de-Janeiro, 17-24 août 1950.

(5) Floch (H.), Destombes (P.) et Lecuiller (A.). — Sur l'emploi de la diaminodiphénylsulfone en suspensions huileuses. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane. Publication n° 215*, septembre 1950.

(6) Floch (H.), Lecuiller (A.) et Destombes (P.). — La sulfone-mère retard en eau physiologique gélosée permet de ne pratiquer pour le traitement des lépreux qu'une injection par semaine. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane. Publication n° 228*, avril 1953.

(7) Floch (H.). — Notes et détails sur la chimiothérapie antilépreuse. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane. Publication n° 261*, mai 1952.

(8) Rapport de la Commission de Thérapeutique. *VI^e Congrès International de Léprologie*. Madrid, 3-10 octobre 1953.

NOTE PRÉLIMINAIRE A L'ÉTUDE DES COLONIES MUQUEUSES DU BACILLE DE WHITMORE

Par P. Le GAC, E. COURMES et B. BRES (*)

A l'occasion de 8 cas de mélioïdose observée en 1953, nous avons isolé au Laboratoire d'Armée Sud du Corps Expéditionnaire Français en Extrême-Orient 28 souches de *Malleomyces pseudomallei* et nous avons pu observer avec plusieurs d'entre elles une dissociation faisant apparaître sur la gélose à côté des colonies habituellement rencontrées d'autre colonies à caractères muqueux.

On sait que *M. pseudomallei* peut présenter sur gélose inclinée deux types de colonies dont les différences d'aspect sont déjà nettement marquées à la 48e heure de la culture. Les unes sont de petites dimensions : 1 mm., rondes à bords irréguliers, opaques, centrées par une petite saillie elle-même entourée d'un *circumvallum* les faisant ressembler classiquement à un chapeau chinois, et offrant sur leur surface sèche un reflet métallique, irisé très caractéristique. Les autres ayant de 2 à 3 mm., à bords moins réguliers. également opaques, sont lisses, luisantes très légèrement bombées et présentent aussi un reflet métallique.

La dissociation S-R du bacille de Whitmore a été signalée depuis longtemps. Stanton et Fletchner (1924) ont décrit deux formes qu'ils appellent « corrugated » et « mucoïd ». Nicholis (1930) leur a donné le nom de variantes « Smooth » et « Rough ». Il a étudié la dissociation S et R obtenue par subcultures en série et constaté l'apparition de grandes colonies transparentes muqueuses. Les dernières publications font encore état de l'imprécision de nos connaissances à ce sujet. Les caractères S et R du bacille de Whitmore sont mal définis, et le plus souvent la possibilité de colonies muqueuses est simplement mentionnée.

Aspect des colonies

L'aspect de ces colonies muqueuses du bacille de Whitmore est nettement différent de celui des colonies S ou R caractéristiques de cette espèce. Elles sont de grande dimension, et mesurent 6 mm. pour les plus petites. Grossièrement rondes, leurs contours sont

(*) Séance du 13 janvier 1954.

assez souvent très irréguliers et parfois soulignés par une bordure mucoïde. Par transparence elles sont claires et opalescentes. Leur surface est très humide et peut présenter des taches donnant un reflet huileux rappelant le reflet irisé des autres types de colonies.

De telles colonies ressemblent fortement à celles de *Klebsiella pneumoniæ* ou à celles de certains Paracolons. Elles risquent d'être négligées lors du choix des colonies à prélever quand on recherche le bacille de Whitmore dans les crachats.

Conditions d'apparition

L'apparition de ces grandes colonies muqueuses s'est faite spontanément dès le premier isolement sur milieux solides des germes contenus dans les produits pathologiques mis en culture. Pour deux souches obtenues par hémoculture, les géloses du contrôle ont pu faire penser qu'on allait identifier un *K. pneumoniæ*. D'autres souches isolées dans les crachats offraient toujours un mélange de grandes colonies muqueuses et de petites colonies typiques. Il est à noter pour ces dernières qu'elles ont été obtenues chez un malade en traitement à la chloromycétine depuis un mois.

Les subcultures en série à partir des colonies muqueuses isolées des crachats ont donné à chaque fois une dissociation avec un certain pourcentage de colonies muqueuses et de colonies normales. Ce pourcentage oscille assez peu autour d'une valeur moyenne variant selon les souches de 60 à 90 o/o.

Le pouvoir de dissociation paraît donc être un caractère constant pour ces souches. La vitalité des colonies muqueuses ne dépasserait pas 15 jours. Nicholis avait fait la même constatation.

Les deux souches d'hémoculture ont perdu leur caractère muqueux dès la première subculture qui ne donnait que des colonies normales.

On peut obtenir artificiellement l'apparition du caractère muqueux par repiquages en série sur bouillon glucosé ou encore par culture en présence de sérum anti-extrait trichloracétique (1). Avec certaines souches, et même au départ de colonies R, nous avons obtenu dès le premier passage de belles colonies muqueuses, et même des colonies géantes en employant la gélose de Sabouraud qui nous est apparue être un milieu très propice à cet effet.

Caractères biochimiques

Certains caractères biochimiques des souches à colonies dissociées diffèrent de ceux habituellement observés avec les souches normales.

Toutes les souches normales isolées au L. A. S. présentaient entre autres caractères biochimiques :

Sur les hydrates de carbone :

Lactose : fermentation lente en 3 jours.
Glucose : fermentation lente en 3 jours.
Mannite : fermentation lente en 3 jours.

Activité protéolytique :

Lait : peptonisation lente débutant en surface dès la 24e heure.

Activité réductrice :

Rouge neutre : réduction lente, le voile seul restant coloré.

Les souches à colonies muqueuses ont toutes présenté une alcalinisation secondaire des 3 sucres utilisés : lactose, glucose, mannite. Cette alcalinisation apparaissait vers le 7e jour et persistait 1 mois. Nous n'avons pas observé d'alcalinisation secondaire avec des souches normales dont les portoirs ont été conservés durant un mois. Tous les autres caractères biochimiques étaient ceux du bacille de Whitmore, notamment la peptonisation du lait « en descendant » et la décoloration du rouge neutre avec coloration rouge orangé du voile qui sont deux caractères bien spécifiques.

Conclusions

Certaines souches de *M. pseudomallei* présentent spontanément des colonies muqueuses.

Leur propriété de se dissocier en colonies normales et colonies muqueuses se conserve au cours des subcultures en série.

L'obtention de colonies muqueuses est favorisée sur la gélose de Sabouraud.

Ces colonies muqueuses peuvent ne pas retenir l'attention quand on cherche des colonies du type normal pour isoler le bacille de Whitmore dans un produit pathologique polymicrobien.

Laboratoire d'Armée Sud
du Corps Expéditionnaire Français en Extrême-Orient.

Bibliographie

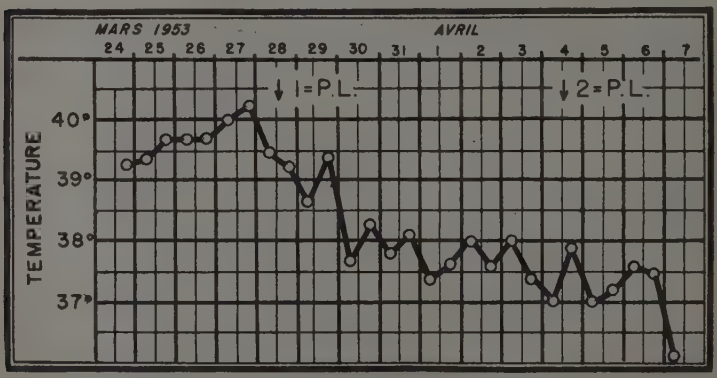
1. Fournier (J.) et coll. — Rapport Activité I. P. de Saïgon, 1952.
2. Lajudie (P. de) et Brygoo (E. R.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1953, **84**, 509.
3. Dumas (J.). — *Bactériologie Médicale*, Flammarion, Paris, 1951.
4. Nicholis (L.). — *Brit. J. exp. Path.*, 1930, **10**, 393.
5. Nicholis (L.). — Ceylon J/Sci. (D), **3**, Pt 3.
6. Stanton (A. T.) and Fletcher (W.). — *Bull. Inst. Méd. Res.*, Kuala Lumpur, 1924, n° 5.
7. Stanton (A. T.) and Fletcher (W.). — *J. Hyg.*, 1925, **23**, 347.

SYNDROME MÉNINGÉ FÉBRILE ÉVOLUANT CHEZ UN VÉTÉRINAIRE ET RÉPONDANT A L'ANTIGÈNE DE LA PSITTACOSE

Par Paul GIROUD, Francis ROGER, Nicole DARTOIS, Albert CAPELIN et Jean BIEDERMANN (*)

Dans une note antérieure (P. Giroud, P. Le Gac, F. Roger et N. Dartois, *C. R. Acad. Sc.*, 1953, **237**, 1576) nous avons montré tout d'abord la fréquence des réactions positives vis-à-vis de l'antigène de la psittacose non seulement au cours des syndromes pulmonaires mais aussi de syndromes exanthématiques purs, d'hyperthermies simples et de syndromes méningés.

C'est une observation de ce type et concernant l'un de nous que nous voulons rapporter. Il s'agit d'un vétérinaire, praticien, qui présente une température évoluant entre 39° et 40° pendant 6 jours, puis autour de 38° pendant les 6 jours suivants. Il présentait, en outre, de la céphalée, de la raideur de la nuque sans lombalgie ; des urines normales.



Une première ponction lombaire pratiquée au 5e jour de l'hyperthermie montre un liquide légèrement trouble contenant : 0 g. 70 d'albumine, 0 g. 51 de glucose, 7 g. 15 de chlorure ; il y a

(*) Séance du 13 janvier 1954.

310 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte ; lymphocytes 50 o/o, polynucléaires 45 o/o, cellules endothéliales 5 o/o, aucun germe. Le malade se sent vertigineux.

Au 12e jour du début de la maladie, une nouvelle ponction lombaire est faite ; elle donne les résultats suivants : le liquide est limpide, l'albumine est à o g. 60 ainsi que le glucose, les chlorures sont à 6 g. 90. Il y a 49 éléments par millimètre cube dont 95 o/o de lymphocytes et 5 o/o de polynucléaires.

Comme on connaît des infections du groupe de la fièvre Q et leurs complications méningées, on a recherché tout d'abord les anticorps vis-à-vis d'un tel antigène et des autres antigènes rickettsiens. Au 40e jour de la maladie, au moment où les anticorps doivent être au maximum, les réactions étaient négatives avec les rickettsies épidémiques, murines, boutonneuses et celles de la fièvre Q ; elles l'étaient aussi avec l'antigène brucellique et les leptospires comme l'ictéro-*hemorragiæ* et le grippo-*typhosa*. Par contre, on constate une fixation du complément fortement positive avec un antigène pulmonaire psittacose.

Dans la période précédant la maladie, le sujet n'a pas soigné de bêtes atteintes de paralysies ou présentant une encéphalite mais, par contre, au cours de la délivrance artificielle d'une vache qui venait d'avorter, on retrouve une possibilité de contamination par projection de liquides fœtaux.

Aucune recherche n'a pu être entreprise sur la vache présumée contaminatrice, le propriétaire s'en étant débarrassé le plus rapidement possible.

Nous avons récemment rapporté la présence d'anticorps vis-à-vis de la psittacose chez des bovins, des ovins et des chiens. Pour les bovins et les ovins, il s'agit d'animaux ayant présenté soit des symptômes pulmonaires, soit des avortements. Les chiens, par contre, avaient le plus souvent présenté des syndromes nerveux (P. Giroud, F. Roger, N. Dartois, *C. R. Ac. Sc.*, 1954, 238, 419).

Conclusions. — Il s'agit de l'observation d'un vétérinaire, travaillant dans une région d'élevage de bovins, qui fait une méningite fébrile abactérienne et dont le sérum est positif en fixation du complément vis-à-vis de l'antigène de la psittacose.

ON CONSTATE DES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES POSITIVES A L'ANTIGÈNE DE LA PSITTACOSE A LA SUITE D'INFECTIONS ENCÉPHALITIQUES, PULMONAIRES OU EXANTHÉMATIQUES

Par Paul GIROUD, Francis ROGER, Nicole DARTOIS et Paul VOUILLOUX (*)

Dans une note antérieure (P. Giroud, P. Le Gac, F. Roger et N. Dartois (*C. R. Ac. Sc.*, 1953, **237**, 1576), nous avons montré que très souvent des sérums réagissant vis-à-vis de l'antigène boutonneux pourpré mais qui ne proviennent pas de boutonneuse classique avec escarre, réagissent aussi à l'antigène de la psittacose. Il s'agit de sujets ayant présenté des formes exanthématiques pures, des hyperthermies sans autres symptômes, des syndromes pulmonaires, des syndromes méningés et provenant de France ou d'Afrique.

Nous allons rapporter ici trois observations, particulièrement suggestives, provenant d'une région d'élevage. Elles concernent des habitants du Tchad (A. E. F.).

Observation 1. — Mariam, 22 ans, pileuse de mil, sédentaire, mariée à un porteur d'eau de Fort-Lamy. Elle entre à l'hôpital de Fort-Lamy avec un tableau d'encéphalite aiguë fébrile. Le liquide céphalo-rachidien contient au début 0 g. 35 d'albumine et 4 éléments seulement ; au 12e jour, il y a 800 éléments au millimètre cube et 0 g. 80 d'albumine. Vers le 24e jour apparaissent des symptômes pulmonaires, râles crépitants au niveau des deux sommets. Au 30e jour, on constate un liquide céphalo-rachidien avec 0 g. 30 d'albumine, 0 g. 41 de glucose et 3 éléments. Vers le 38e jour, apparaît un œdème de la face et des membres tandis que le cœur, d'abord sourd et rapide, devient le siège d'un double souffle étendu à toute l'aire cardiaque. Le foie devient gros.

Au cours de l'évolution de la maladie, on constate aussi une certaine splénomégalie ainsi qu'une polyadénopathie inguino-axillaire.

Devant ces faits, on a cherché tout d'abord la présence de parasites sanguicoles, de trypanosomes dans les ganglions et dans le liquide céphalo-rachidien ainsi que celle de bacilles tuberculeux.

Ces recherches étant négatives, on a étudié le comportement de ce sérum vis-à-vis des différentes rickettsioses. Si les réactions sont absolument négatives non seulement sur la souche de typhus épidémique mais aussi sur l'antigène de la fièvre Q, il n'en est pas

(*) Séance du 13 janvier 1954.

de même sur l'antigène murin et l'antigène boutonneux. La réaction est positive sur l'antigène murin avec la dilution du sérum à 1 : 160 et vis-à-vis de l'antigène boutonneux à la dilution de 1 : 40.

Ces constatations, se rapprochant de faits que nous avons déjà rapportés, nous ont amené à rechercher la réaction de ce sérum vis-à-vis de l'antigène de la psittacose. On constate alors une réaction très fortement positive avec un antigène pulmonaire souris correspondant à une souche de psittacose d'Argentine.

La maladie a évolué vers la mort en 45 jours. On a vu ainsi se constituer une encéphalo-pneumo-myocardite répondant à l'antigène de la psittacose.

Observation 2. — Mustapha Mamadou, 25 ans, présente une pneumopathie hémoptoïque avec hyperthermie. Son cœur est normal et le poumon ne présente que des signes de bronchite. Toutes les recherches de bacilles tuberculeux sont négatives.

On connaît bien les pneumopathies répondant à l'antigène psittacose lympho-granulomatose que l'on rapporte d'habitude aux affections des oiseaux.

Comme aucune étiologie de ce syndrome ne pouvait être envisagée, on a cherché le comportement de ce sérum vis-à-vis des rickettsies. Si les antigènes épidémique, murin et fièvre Q ne sont pas touchés, le sérum dilué au 1 : 40 est positif avec l'antigène boutonneux en agglutination. La fixation du complément avec l'antigène boutonneux et l'antigène de la fièvre pourprée est aussi positive. De plus, la fixation du complément avec l'antigène psittacose, souche perroquet, est fortement positive.

Ce qui montre que des pneumopathies dues à l'antigène de la psittacose sont présentes en Afrique Equatoriale.

Observation 3. — Djerane, 21 ans. Il s'agit d'un sujet qui présente un état sub-fébrile avec une éruption papuleuse. La sérologie de la syphilis est négative. Il ne répond ni sur l'antigène du typhus épidémique, ni sur celui du murin, de la boutonneuse, de la fièvre Q mais, par contre, il est fortement positif en fixation du complément avec l'antigène de la psittacose.

Comment interpréter de telles constatations ? Il s'agit de réactions positives avec l'antigène de la psittacose chez des sujets présentant des syndromes divers et vivant dans un pays d'élevage de bovins, mais l'on sait à l'heure actuelle que, comme nous l'avons rapporté récemment, des réactions sont positives vis-à-vis de l'antigène de la psittacose chez des ovins ou des bovins, de même

que chez le chien (P. Giroud, F. Roger, N. Dartois, *C. R. Acad. Sc.*, 1954, 238, 419). Nous avons, de plus, constaté en France des réactions positives au même antigène sur des hommes fébricitants avec ou sans réaction méningée, mais ayant été en contact avec des liquides fœtaux d'avortement ou ayant consommé du lait cru.

Ces faits démontrent l'importance de recherches systématiques qui mettent en évidence des infections dont l'étiologie était non seulement méconnue mais inconnue.

SUR L'INFECTION « INAPPARENTE » DANS LES SPIROCHÉTOSES

Par M. BALTAZARD et A. HABIBI (*)

Le terme « infection inapparente » est couramment employé pour désigner l'infection invisible et asymptomatique que produisent chez certains vertébrés certaines espèces de spirochètes récurrents, infection qui ne peut être décelée que par passage de sang ou de broyats d'organes à une espèce vertébrée plus sensible, ou par xéno-diagnostic.

L'emploi de ce terme pour ces infections représente à vrai dire un élargissement de la définition de Ch. Nicolle et Lebailly (1), limitée à la circulation dans le sang d'un virus normalement invisible, en l'absence de tout autre symptôme d'infection, alors que dans ces spirochétoses dites « inapparentes » il s'agit de la circulation invisible d'un parasite normalement visible.

Donc, bien que le terme inapparent, dans le cas des spirochétoses, soit excellent puisqu'il s'agit d'une infection indécelable par les méthodes habituelles, parfaitement asymptomatique, une question reste posée : comment ou sous quelle forme un parasite que nous sommes entraînés à déceler même à l'unité dans une lame de sang peut-il échapper à nos examens même les plus serrés ?

* * *

La première explication qui se présente à l'esprit est que ces examens même les plus serrés ne le sont pas assez pour déceler des spirochètes extrêmement rares. Dans les spirochétoses, comme dans d'autres infections pouvant présenter la forme inapparente, telles que le typhus par exemple à propos duquel fut créé le terme d'infection inapparente, nous connaissons, de l'infection vraie, classique, à l'infection inapparente, tous les termes de l'intensité,

(*) Séance du 13 janvier 1954.

tant quant à la richesse du sang en parasites qu'à la durée de leur présence dans le sang.

Mieux même, parmi les individus d'une même espèce animale inoculés avec une même souche de spirochètes, peuvent se montrer des variations dans l'intensité de l'infection : le cobaye adulte par exemple, que nous avions longtemps considéré comme réceptif seulement sous la forme inapparente aux spirochètes du groupe *B. crociduræ* (*B. microti*, *B. merionesi*, etc.) (2), peut, à conditions expérimentales égales, présenter exceptionnellement une circulation brève de rares spirochètes dans le sang après une incubation parfois très longue. Sur 119 cobayes inoculés (ou piqués par des ornithodores infectés) avec 36 souches de spirochètes du groupe *B. crociduræ* (26 souches de *B. microti*, 6 souches de *B. merionesi*, 2 souches de *B. crociduræ* et 2 souches de *B. dipodilli*), six ont en effet montré des spirochètes : soit 5 pendant 24 heures seulement, et 1 seul (présentant une infection intercurrente à pneumocoques à issue mortelle) pendant cinq jours. Le nombre des spirochètes était toujours extrêmement faible ; l'incubation de 1, 2, 5, 7, 16 et 17 jours.

* * *

Dans un autre travail (3), nous avons mis en évidence un phénomène du même ordre chez le rat blanc avec *B. latychevi* : le rat blanc se situe à la limite de la réceptivité apparente ; il fait la plupart du temps une infection inapparente et ne montre qu'exceptionnellement une circulation fugace de spirochètes rares dans le sang.

Ces observations, qui relient sans coupure la forme la plus faible de l'infection apparente à ce que nous sommes accoutumés de nommer l'infection inapparente semblent bien montrer que cette infection pourrait n'être en réalité qu'une infection à spirochètes trop rares pour être décelés. On sait en effet qu'un seul spirochète inoculé à l'animal sensible suffit à lui donner l'infection et Schuhardt et Wilkerson (4) étudiant ce mode d'infection, ont montré qu'elle était superposable, tant quant au nombre des spirochètes dans le sang qu'à la durée de leur présence et au nombre des rechutes, à l'infection obtenue par le mode naturel (piqûres de tiques infectées), avec seulement une incubation plus longue.

Cette explication prudente et simpliste de l'infection inapparente d'emblée devrait également être appliquée à tous les cas ou tous les moments où une infection visible revêt la forme inapparente : c'est-à-dire la période d'incubation, les périodes silencieuses entre les accès fébriles et parasitaires et la période plus ou moins prolongée qui suit le dernier accès, périodes pendant lesquelles le

xénodiagnostic ou le passage à l'animal sensible mettent en évidence la virulence du sang.

*
* *

Un fait pourtant s'est imposé à notre attention, précisément au cours de nos expériences sur l'infection inapparente du rat blanc ou de certains rongeurs sauvages avec *B. latychevi* : c'est la haute virulence de ce sang dans lequel aucun spirochète n'a pu être décelé au microscope. Alors que dans nos expériences sur le cobaye nous prélevions pour le passage de recherche d'infection inapparente des quantités relativement considérables de sang (0,5 à 1 cm^3) par ponction du cœur, il nous arrivait chez le rat blanc ou les rongeurs sauvages où le sang devait être prélevé à la queue, de ne pouvoir récolter que quelques gouttes et, dans une expérience une seule goutte : cependant cette faible quantité de sang, additionnée d'eau citratée et répartie en général entre deux à quatre animaux suffisait à leur donner une infection dont l'évolution et spécialement la durée d'incubation étaient superposables à celles obtenues avec des inoculats riches en spirochètes.

Cette constatation nous a amenés à de nouvelles expériences dont voici l'une des plus démonstratives :

Un cobaye adulte est piqué par cinq ornithodores (*O. erraticus*) infectés d'une souche de spirochètes du groupe *B. crociduræ* (MR1 = Microti Rongeurs n° 1). Le sang de ce cobaye est examiné tous les jours à partir du troisième jour avec un soin particulier sans qu'aucun spirochète puisse y être décelé. Le quinzième jour, on prélève à la patte de ce cobaye une goutte de sang qu'on étale sur une lame en goutte épaisse; la goutte suivante mélangée à 0 cm^3 5 d'eau citratée est inoculée sous la peau d'une souris blanche, puis une nouvelle goutte est étalée en goutte épaisse, la goutte suivante inoculée à une souris et ainsi de suite jusqu'à dix gouttes alternativement étalées sur lame ou inoculées à une souris. Le temps total de prise des dix gouttes a été de quatre minutes.

Aucune des cinq gouttes épaisses ne montre de spirochètes, alors que cette technique d'examen permet de détecter les infections les plus pauvres (correspondant à des richesses inférieures à 1 pour 1.000 champs à l'examen au fond noir) (*). Au contraire les

(*) Une goutte épaisse représente au moins 50 fois la quantité de sang incluse sous les lamelles 18 × 18 que nous utilisons pour l'examen au fond noir, c'est-à-dire équivaut à plusieurs centaines de milliers de champs. Moins rapide et moins commode que l'examen au fond noir, moins convaincante sans doute en ce qui concerne les examens positifs, la technique de la goutte épaisse permet cependant beaucoup plus sûrement à l'observateur bien entraîné d'affirmer la négativité d'un examen. Toutes nos recherches en goutte épaisse ont d'ailleurs été doublées par des examens multipliés au fond noir.

cinq souris inoculées s'infectent toutes après incubation de 5, 6, 7 et 8 jours.

Le cobaye continue à demeurer négatif jusqu'au trentième jour date à laquelle la même expérience est recommencée avec le même résultat : les souris s'infectent toutes les cinq après une incubation de 6 jours.

Ces dix souris ont présenté une infection intense et prolongée (19 jours) : ce type d'infection et la durée d'incubation (6 jours en moyenne) correspondant très exactement à ceux obtenus par piqûres de tiques infectées.

* * *

Sans que cette expérimentation puisse apporter une certitude absolue, elle constitue cependant une forte présomption en faveur de la circulation dans ces infections inapparentes d'une forme indécelable au microscope, du même type sans doute que celles dont l'existence est admise chez l'invertébré vecteur : telles que le « granule spirochétogène », évidemment impossible à reconnaître dans le sang des vertébrés, mais dont beaucoup d'auteurs maintiennent la présence et le rôle spécifique chez l'arthropode, ou telles autres formes invisibles et filtrantes dont l'existence a été souvent invoquée. Si l'on considère la longue durée de cette infection invisible (*) et si l'on se souvient que ces formes sont infectantes pour l'arthropode vecteur, la question du rôle de l'infection inapparente en tant que réservoir de virus, question qui déborde largement le cadre des spirochétoses récurrentes, apparaît d'une importance très grande.

Résumé

L'infection dite « inapparente » produite par certains spirochètes récurrents chez certains vertébrés est caractérisée par la circulation prolongée et totalement asymptomatique de formes indécelables par l'examen microscopique, mais hautement infectantes pour le vertébré sensible ou l'arthropode vecteur.

L'expérimentation semble montrer que ces formes sont bien des formes invisibles au sens propre du terme (formes filtrantes, granules spirochétogènes ?) et non des formes visibles trop rares pour être décelées.

Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran.

(*) L'infection inapparente apparaît en effet plus durable que l'infection apparente : dans l'état actuel de nos expériences, elle semble dépasser 60 jours.

Bibliographie

(1) Nicolle (Ch.) et Lebailly (Ch.). — Les infections expérimentales inapparentes. Exemples tirés de l'étude du typhus exanthématique. *C. R. Acad. Sc.*, 1919, **168**, 800 et *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1919, **11**, 1.

(2) Baltazard (M.), Mofidi (Ch.) et Bahmanyar (M.). — Essai de reclassement de certains spirochètes récurrents. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 399.

(3) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Pournaki (R.) et Mofidi (Ch.). — *Ornithodorus tartakovski* Olenev 1931 et *Borrelia latychevi* Sofiev 1941. *Ann. Parasit.*, 1952, **27**, 311.

(4) Schuhardt (V. T.) et Wilkerson (M.). — Relapse phenomena in rats infected with single spirochetes (*Borrelia recurrentis* var. *turicatæ*). *J. Bact.*, 1951, **62**, 215.

NOTE PRÉLIMINAIRE SUR LE TRAITEMENT DE L'AMIBIASE INTESTINALE AIGUË PAR LA MAGNAMYCINE

Par R. CROSNIER, A. DARBON, H. BEISEIGE, L. LAURENS, J. GALY (*)

La courte note présente fait état de nos premiers résultats obtenus dans le traitement de l'amibiase intestinale aiguë par la Magnamycine, dont l'action amœbicide *in vitro* est par ailleurs bien connue, encore que parfois contestée.

Rappelons à titre de préambule doctrinal que la Magnamycine est extraite du « *Streptomyces halstedi* ».

Le terme de Carbomycine sert aussi à la désigner. C'est un antibiotique qui diffuse rapidement dans tout l'organisme et dont le spectre d'activité est très étendu :

Cocci gram positif (Staphylo-strepto-pneumo).

Bacille diphtérique : gonocoque, bacille de Bordet-Gengou.

N. catarrhalis.

L'action de la Magnamycine s'exerce également sur les virus de la lymphogranulomatose, de l'ornithose, de la psittacose, de la pneumonie à virus, sur les Rickettsia et divers protozoaires.

(Ent. histolytica, Trichomonas vaginalis).

Le Centre Médical de l'Université de Californie et le Wadsworth General Hospital de Los Angeles semblent avoir été les premiers à utiliser avec succès la Magnamycine dans la dysenterie amibienne

(*) Séance du 13 janvier 1954.

et à montrer que l'amibiase était parmi beaucoup d'autres l'une de ses indications.

Hewitt (W.) et Wood (J. P.) ont signalé aussi des résultats encourageants dans 4 cas d'amibiase.

Nous résumerons, ainsi qu'il suit, nos 7 observations initiales, concernant, toutes, des malades ayant contracté leur affection en Indochine (5) ou en Afrique du Nord (2).

Observation I. — Q... Jean, 23 ans, entré le 29 septembre dans notre service.

Amibiase intestinale aiguë : douze selles glaireuses avec sang, côlon spasmé.

Présence d'*Ent. histolytica*.

Traitement par Magnamycine : 1 g. 50, 10 jours.

Le nombre de selles passe de 12 à 1, dès le 5e jour.

Glaires et sang disparaissent le 3e jour.

Amibes disparues au 4e jour.

En fin de traitement : une selle normale, parasitologie négative.

Rectoscopie : muqueuse légèrement pétéchiale, cicatrices d'ulcérations, sort le 9 octobre avec indication d'un traitement d'entretien classique.

Observation II. — P... Firmin, 24 ans, entré le 7 octobre.

Amibiase intestinale aiguë : 8 selles non glaireuses avec sang, corde colique droite (Manson Bahr +).

Présence d'*Ent. histolytica*.

Traitement par Magnamycine : 1 g., 10 jours.

Le nombre de selles passe à 2 le 2e jour et à 1 les jours suivants.

Sang disparu dès le premier jour.

Examen parasitologique négatif au 8e jour.

En fin de traitement : une selle pâteuse, parasitologie négative.

Rectoscopie : absence d'ulcérations, muqueuse sensiblement normale. Sort le 20 octobre avec traitement d'entretien.

Observation III. — S... Jean, 26 ans, entré le 14 octobre.

Amibiase intestinale aiguë, 10 selles glaireuses avec sang, cadre colique douloureux.

Présence d'*Ent. histolytica*.

Traitement par Magnamycine : 1 g. 50, 10 jours.

Le nombre de selles passe de 1 ou 2 dès le 6e jour.

Sang disparu le 2e jour, glaires disparues le 8e jour.

Disparition des Amibes le 3e jour.

En fin de traitement : une selle par jour, parasitologie négative.

Rectoscopie : avant : muqueuse hémorragique, ulcérations ; après : muqueuse ecchymotique fragile, pas d'ulcérations.

Sort avec traitement d'entretien classique.

Observation IV. — B... Daniel, 22 ans, entré le 2 novembre.

Amibiase d'origine N. Africaine.

5 selles glaireuses avec sang, cadre colique gauche.

Présence d'*Ent. histolytica*.

Traitement par Magnamycine, 1 g. 50, 10 jours.

Le nombre des selles passe à 2 le 3e jour.

Sang disparu le 2e jour, glaires disparues le 4e jour.
Disparition des Amibes au 6e jour.
En fin de traitement : 2 selles. Parasitologie négative (pour amibes et kystes).
Rectoscopie : avant : nombreuses ulcérations hémorragiques ; après : une ulcération cicatricielle.
Traité secondairement par quinacrine pour Lambliase, non influencée par Magnamycine.
Sort ensuite avec traitement d'entretien classique.

Observation V. — S... Karl, entré le 9 octobre.
Amibiase intestinale aiguë : 10 selles glaireuses avec sang, corde colique gauche, mauvais état général.
Présence d'*Ent. histolytica*.
Traitement par Magnamycine : 1 g. 50, 10 jours.
Le nombre des selles passe à 2 le 5e jour.
Glaires et sang disparus le 4e jour.
Disparition des Amibes le 4e jour.
En fin de traitement : 2 selles normales ; parasitologie négative pour amibes et kystes (Nombreux œufs d'ankylostomes).
Légère amélioration état général.
Rectoscopie : Quelques plages nacrées à la partie moyenne de l'ampoule rectale.
Traité ensuite par Bémarsal et Chénopode.

Observation VI. — L... Louis, entré le 8 décembre 1953.
Amibiase intestinale d'origine Indochinoise, à la 7e rechute.
A l'entrée : 7 selles avec glaires et sang, corde colique gauche, peu douloureuse.
Présence d'amibes *(Ent. histolytica.)*
Traitement par Magnamycine : 1 g. par jour pendant 10 jours.
Le nombre des selles passe à 2 le 4e jour.
Le sang et les glaires ont disparu le 3e jour.
Les amibes ont disparu le 4e jour.
En fin de traitement : une selle quotidienne normale.
Rectoscopie : muqueuse d'apparence saine, sans ulcération visible.
Traitement d'entretien prescrit par Direxiode, Bémarsal.

Observation VII. — R... Arsène, entré le 5 décembre 1953.
Amibiase d'origine Africaine (A. O. F.) à la 4e rechute.
A l'entrée : 9 selles glaireuses et sanglantes.
Présence de formes végétatives d'*Ent. histolytica*.
Rectoscopie : nombreuses ulcérations hémorragiques.
Traitement par Magnamycine : 2 g par jour pendant 6 jours.
Une selle quotidienne à partir du 3e jour.
Glaires et sang disparaissent le 2e jour.
Le 4e jour les amibes ne sont plus retrouvées dans les selles.
A la sortie : une selle quotidienne normale.
Rectoscopie : muqueuse d'aspect normal, disparition des ulcérations.
Traitement d'entretien prescrit : Direxiode, Bémarsal.

Des observations précédentes, encore qu'il s'agisse d'une documentation personnelle très insuffisante, on peut tirer quelques données intéressantes :

1° Nos 7 cas ont tous répondu très favorablement à l'action de la Magnamycine. En moyenne, retour du nombre et de l'aspect des selles à la normale le 4e jour de traitement, disparition du sang le 2e ou 3e jour, des glaires le 4e jour, des amibes le 5e jour.

Parasitologie fécale négative en fin de cure.

2° Les documents que nous relatons ne concernent strictement que l'action de la Magnamycine sur le syndrome dysentérique aigü. Nous ne possédons pas de données actuellement valables sur les effets à retardement de la thérapeutique.

3° On connaît, certes, un grand nombre de pharmacopées, dont l'action est rapidement efficace dans l'amibiase intestinale aiguë. Il apparaît que la Magnamycine est capable de figurer à son tour dans le cadre des amœbicides puissants.

Dans la gamme des Antibiotiques, dont l'effet est connu, la Magnamycine, quant à son action spécifique propre, paraît devoir être rapprochée de la Terramycine et de l'Auréomycine, voire de la Bacitracine, mais le nombre des observations que nous rapportons est encore trop faible pour qu'on puisse en toute connaissance de cause comparer respectivement Terramycine (ou Auréomycine) et Magnamycine.

Toutefois, il est un fait, sur lequel l'accord peut être réalisé, tant sur le plan doctrinal que sur le plan pratique.

a) La Magnamycine ne possède qu'une action spécifique anti-amibienne; elle est sans effet sur les germes intestinaux de la série coliforme : seul *Str. fecalis* est sensible à la médication.

b) La Terramycine au contraire a une action à la fois spécifique et paraspécifique, puisque la flore intestinale satellite, favorisante du substratum amibien est « touchée » par l'antibiotique, au même titre que le protozoaire.

C'est peut-être en raison de cette propriété complémentaire que la Terramycine peut *a priori* paraître supérieure à la Magnamycine dans le cas de l'amibiase intestinale, nonobstant les inconvénients résultant éventuellement d'une stérilisation trop brutale du milieu microbien intestinal (Synthèse inhibée de certaines vitamines?).

4° La posologie de 1 g. peut être suffisante; celle de 1 g. 50 est optimum. La cure ne doit jamais être inférieure à 10 jours.

5° La Magnamycine, atoxique par elle-même, a toujours été bien supportée.

6° Les quelques tests rectoscopiques recueillis plaident également en faveur de l'action tissulaire favorable de cet antibiotique.

Les 3 cas caractérisés hématologiquement au départ par une éosinophilie anormale, 7 0/0, 9 0/0, 15 0/0, sont en relation probable avec une infestation associée par Helminthes (Ankylostomes, Trichocéphales) ou Flagellés (lambliase).

Cette parasitose satellite n'a pas été influencée, comme on le sait d'ailleurs, par la Magnamycine.

Telles sont les réflexions auxquelles nous a conduit le traitement de ces 7 premiers cas d'amibiase intestinale par la Magnamycine. Nous pensons qu'il était de quelque intérêt de signaler dès à présent ces essais préliminaires.

(Hôpital militaire du Val-de-Grâce).

Bibliographie

English (A. R.), Field (F. S.), Szendy (S. A.), Tagliani (N. F.) et Fitts (R. A.). — Magnamycin, *Antibiotics and Chemotherapy*, décembre 1952, 678.

English (A. R.), Mullady (E.) et Fitts (R. A.). — *Antibiotics and Chemotherapy*, janvier 1953. 94.

Finn (J. J. Jr.) et Kane (L. W.). — *Bull New England Med. Center*, octobre-décembre 1952, 113.

Hewitt (W L.) et Wood (J. P. Jr.) — A report from the departements of Medicine, University of California, School of Medicine, Los Angeles and Wadsworth Hospital, Veterans Administration Center, Los Angeles, 1953.

Tanner (F. W.), English (A. A.), Lees (T. M.) et Rontien (J. B.). — Same properties of Magnamycin, a new antibiotic. *Antibiotics and Chemotherapy*, septembre 1952, 2, 441.

Trafton (J. W.), Fr. Lind (H. E.) et Correia-Branco (M.). — *New England Journal of Medicine*, 1953, 249-379.

Hewitt et Wood. — Laboratory and Clinical Experience with Carbomycin. *New Engl. J. Med.*, 13 août 1953, 249, n° 7, 261-269.

TRAITEMENT DE L'AMIBIASE INTESTINALE PAR LE SEL SODIQUE DU *BIS*-(*P*.ARSONOPHÉNYLAMINO)-1,2 ÉTHANE

Par R. SOHIER, F. BENAZET, M. VIGNES, B. DENJEAN (*)

L'attention de notre Société a déjà été attirée sur l'intérêt d'un nouveau dérivé arsenical, le sel sodique du *bis*-(*p*.arsonophénylamino)-1,2 éthane (**) qui, à la suite des études expérimentales de Ch. Cosar (1) a permis d'obtenir dans le traitement de la dysenterie amibienne des résultats tels qu'il mérite de prendre une place de choix parmi les médicaments permettant d'agir efficacement contre cette protozoose (J. Schneider et coll. (2), G. Charmot et coll. (3)).

Récemment l'efficacité de ce nouvel anti-amibien apparaissait, à

(*) Séance du 13 janvier 1954.

(**) 4763 R. P. : nom déposé : Bémarsal (Spécia).

nouveau à la lecture des observations rapportées par M. Collomb et coll. (4). Il s'agissait d'une amibiase intestinale particulièrement sévère et souvent résistante aux thérapeutiques, celle évoluant en Indochine.

Nous croyons pouvoir rapporter, dès maintenant, le bilan de nos propres constatations faites également au cours du traitement d'Européens ayant contracté la maladie en Indochine et revenus en France où des rechutes — que l'on sait si fréquentes — les ont conduits dans notre service.

Certes, le nombre de cas traités n'est pas très important (au total 58) mais nous nous sommes efforcés de préciser certains points relatifs à cette nouvelle médication qu'il s'agisse de sa rapidité d'action sur le parasite, de sa valeur dans la prévention des rechutes, de sa tolérance et de son absence de toxicité.

Mode de traitement et modalités de contrôle

Le 4763 R. P. a été administré à raison de 5 comprimés de 0,50 par jour pendant 10 jours.

Le contrôle de l'efficacité a été effectué en notant le nombre et la nature des selles éliminées tous les jours, en recherchant les parasites dans les selles les 3e ou 4e jour, puis le 10e jour, en fin de cure, en procédant, toutes les fois que cela a été possible, à un examen rectoscopique avant et après traitement, en notant les modifications éventuelles des troubles fonctionnels.

L'appréciation de la tolérance et de l'innocuité a été possible grâce à un examen clinique, à l'étude du sang et à celle du fonctionnement rénal.

Résultats immédiats

I. — *Amibiases aiguës* (33 malades).

Troubles fonctionnels. — Rétrocession rapide des syndromes dysentériques, réduction du nombre de selles dès le 2e jour, le plus souvent, puis apparition progressive de selles normales moulées, toujours constatée au 10e jour, mais fréquemment beaucoup plus tôt. Diminution rapide des douleurs puis disparition. Un seul malade fait exception (cas 50) (*) car les selles, bien que réduites en nombre (de 8 à 2 ou 3) demeuraient mêlées à des glaires et du sang.

(*) On trouvera la plupart des observations détaillées dans la thèse de l'un de nous ; B. Denjean, « Traitement de l'amibiase par le *bis*-(*p*.arsonophénylamino)-1.2 éthane ». Thèse Lyon 1953.

L'état général a toujours été amélioré, mais la reprise de poids a été constatée surtout chez des malades revus plusieurs semaines après l'arrêt de la thérapeutique.

Lésions recto-sigmoïdiennes. — Pour 14 malades ayant des lésions avant traitement, 7 ont été ré-examinés après ; pour 6 d'entre eux, il n'y avait plus d'ulcérations. L'un d'eux avait encore une muqueuse rouge et de petites ulcérations en voie de cicatrisation.

Examen parasitologique. — Chez 31 malades les parasites avaient disparu dès le 3e jour. Pour deux d'entre eux, ils étaient cependant retrouvés. Chez le premier, traité à la sixième rechute d'une dysenterie amibienne (cas 9) les selles contenaient encore des kystes au 3e et au 10e jour. Chez le second (cas 50) ayant 8 selles glaireuses et sanglantes avec nombreuses amibes histolytiques et très nombreuses ulcérations décelées à la rectoscopie, le traitement réduit rapidement le nombre des selles à 2 ou 3 par jour mais demeurent mêlées à des glaires et du sang et contiennent des amibes en fin de cure.

II. — *Amibiases subaiguës ou chroniques au moment du traitement* (17 malades).

Les signes cliniques étaient en général peu accentués. Troubles fonctionnels divers : 2 à 5 selles par jour — quelques algies. Mais tous ces sujets avaient des kystes d'*E. dysenteriæ* dans leurs selles et pour 4 d'entre eux, on constatait des lésions recto-sigmoïdiennes.

Les troubles fonctionnels ont rétrocédé rapidement. Il n'y avait plus de kystes dans les selles dès le 3e jour pour 16 d'entre eux. Pour le 17e, les kystes encore présents au 3e jour, avaient disparu en fin de cure.

Chez les 4 malades ayant des lésions recto-sigmoïdiennes, la cicatrisation a été constatée en fin de traitement.

III. — *Anciens amibiens avec lésions rectosigmoïdiennes sans parasites décelés* (8 cas).

Les sujets avaient des troubles fonctionnels divers et la rectoscopie révélait des lésions sans que l'on puisse mettre en évidence de parasites.

Pour les huit sujets, le traitement a permis d'obtenir la cicatrisation des lésions constatées à la rectoscopie.

Résultats éloignés

I. — *Amibiases traitées à la période aiguë.*

Vingt malades ont pu être revus, dont 2 après 1 mois, 1 après un mois et demi, 1 après deux mois et 16 après des délais de trois mois ou plus. Pour 8 de ces derniers, l'examen a été pratiqué entre 6 et 11 mois après le premier traitement. Sur l'ensemble des 20 malades, 4 rechutes ont été constatées :

— une après 1 mois 1/2 : sujet traité pour la première fois par 4763 R. P. pour une 4e rechute d'amibiase. La rechute, décrite par le malade, serait survenue un mois et demi après le traitement. Elle aurait été traitée par émétine-terramycine. Il n'y a pas eu de contrôle parasitologique ;

— une 4 mois 1/2 après la fin du traitement. Il s'agissait d'un sujet traité à la 12e rechute d'une amibiase sévère. Malade en outre indocile ;

— une après 5 mois 1/2 : troubles de transit. Présence de lésions rectales mais pas de parasites dans les selles. Un nouveau traitement par le 4763 R. P. amène une guérison rapide. La malade avait été vue pour la première fois à sa 6e rechute d'une amibiase sévère ;

— une après 3 mois 1/2 : ce sujet avait encore de petites lésions rectales à la fin de la première cure de 4763 R. P. administré pour la 11e rechute d'une amibiase sévère. La rechute est caractérisée par un syndrome dysentérique : ulcérations rectales caractéristiques, mais pas de parasites décelables.

En résumé. — Sur 20 malades revus : 4 rechutes. Mais il s'agissait pour tous les cas d'amibiases sévères traitées à la 4e, 12e, 6e et 11e rechute. Les parasites n'ont été constatés qu'une fois lors de ces rechutes. Mais deux malades avaient des lésions rectales. Il n'y avait pas eu de cure, dite « de consolidation ».

II. — *Amibiases subaiguës ou chroniques.*

Onze malades ont pu être suivis dont 10 pendant 3 mois et plus, et, parmi eux, 6 pendant plus de six mois.

Il n'a été constaté, pour aucun d'entre eux, de rechute avec présence de lésions rectales et de parasites. Tout au plus, quelques troubles fonctionnels.

A noter pour l'un d'eux, une hépatite amibienne survenue 2 mois 1/2 après la première cure. Mais on sait que le médicament n'agit pas sur l'hépatite.

III. — *Amibiases avec lésions rectales sans parasites décelables.*

Sur les 4 cas traités et revus après 3, 4, 7 et 8 mois : pas de rechute.

Tolérance du médicament

Le 4763 R. P. a été très bien toléré. Il n'a été noté aucune manifestation clinique d'intolérance. Mais il est apparu nécessaire de donner le médicament au moment d'une prise d'aliments et de préférence au cours des principaux repas, car trois malades qui l'absorbaient à jeun se sont plaints de gastralgies qui ont disparu dès que le produit leur a été donné au cours des repas de midi et du soir.

Pour 15 malades, nous avons recherché l'action possible sur le fonctionnement rénal en dosant l'azotémie et l'albuminerie, ainsi qu'en étudiant la cytologie urinaire.

Le taux de l'urée sanguine, avant et après traitement, n'a jamais été modifié de façon notable, car il restait dans les limites physiologiques que l'on observe des variations en plus ou en moins.

Les examens hématologiques, effectués pour 10 malades, n'ont révélé que de discrètes modifications.

La numération des hématies faite avant et après traitement a décelé une augmentation du nombre des globules rouges dans 7 cas (accroissement inférieur de 500.000 pour 4 cas et inférieur à 200.000 pour 3 cas), ou, au contraire, une diminution (inférieure à 500.000 dans 4 cas et à 200.000 dans 6 cas):

Le nombre des leucocytes a varié chez 10 sujets, mais il était élevé avant le traitement. Ainsi, pour 8 d'entre eux, le nombre de leucocytes supérieur ou égal à 10.000 revenait à un nombre normal après traitement; pour un sujet, il demeurait à 12.000, pour le dernier, il augmentait de 11.000 à 16.800. (Il s'agissait d'un sujet polyparasité dont le taux des éosinophiles passait de 30 o/o avant le traitement à 45 o/o à la fin de la cure).

Il n'y a jamais eu de diminution notable du taux des granulocytes.

De l'ensemble de ces résultats, il ressort que l'action du 4763 R. P. a été satisfaisante. Tout au plus, peut on remarquer le nombre de rechutes, d'ailleurs pas plus élevé et même moins important que pour d'autres médicaments anti-amibiens. Nous espérons cependant obtenir leur réduction en prescrivant au sujet une nouvelle cure systématique de 10 jours à 2 g. par jour, un mois après la première et ultérieurement 2 à 3 cures par an (l'une d'entre elles, peut

d'ailleurs être remplacée par l'absorption de produits quinoléiques iodés). La prescription de 4763 R. P. nous a d'ailleurs donné dès maintenant des résultats fort encourageants, puisque pour 12 malades ayant eu deux cures à un mois d'intervalle il n'a pas été observé de rechute.

Il convient de noter aussi les facilités qu'offre l'administration de ce produit qui peut être pris à domicile et sans contrôle si l'on se limite à la posologie indiquée ci-dessus et qui peut d'ailleurs être ramenée à 4 comprimés de 0,50 par jour pendant 10 jours. On ne peut négliger aussi certains avantages d'ordre économique si on le compare à d'autres médications beaucoup plus onéreuses.

En résumé. — Le *bis*-(*p*.arsonophénylamino)-1,2 éthane (4763 R. P.) a été prescrit à 58 malades dont 33 atteints d'amibiase aiguë, 17 d'entérocôlite amibienne subaiguë ou chronique et 8 de troubles intestinaux de type méta-amibien.

La presque totalité des sujets étaient des Européens ayant contracté leur affection en Indochine et beaucoup avaient eu déjà de nombreuses atteintes.

L'action immédiate sur les troubles fonctionnels, la disparition des parasites (lorsqu'elle a pu être contrôlée) et des lésions rectoscopiques a été très satisfaisante, sauf dans deux cas où les parasites persistaient.

Vingt malades ont pu être revus après des périodes de 1 à 11 mois, 4 rechutes ont été constatées dont une seulement avec présence de parasites dans les selles.

Il est apparu que l'administration de deux cures de 4763 R. P. à un mois d'intervalle et si besoin de nouvelles séries de traitement au cours de l'année qui suit la première atteinte traitée par le produit devait réduire notablement le nombre de ces rechutes.

La facilité avec laquelle le médicament peut être administré *per os* sans surveillance particulière, la parfaite tolérance, les résultats qu'il a donnés en d'autres mains et entre les nôtres justifient l'intérêt de ce nouveau composé arsénical employé seul ou combiné à d'autres produits pour le traitement d'une affection dont la guérison est, dans certaines conditions (et l'amibiase d'Indochine en est un exemple) si difficile à obtenir.

Bibliographie

1. Cosar (Ch.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, 45, 782.
2. Schneider (J.), Dupoux (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, 45, 786.
3. Charmot (G.), Le Henand (F.), Giudicelli (P.). — *Réunions Méd. Chirur. Pharm. A. O. F.*, Dakar, 29 janvier 1953.
4. Collomb (M.), Sankale (M.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 749.

COMPORTEMENT SÉROLOGIQUE VIS-A-VIS DES RICKETTSIOSES DE L'HOMME ET DE QUELQUES ANIMAUX DOMESTIQUES AU MOYEN-CONGO

Par Paul GIROUD, Jean CECCALDI et Francis ROGER

A la conférence des rickettsioses de Brazzaville de 1950, nous avions pu attirer l'attention sur divers points, les tests de micro-agglutination permettaient de prouver la présence au Moyen-Congo d'infections de type murin et de type boutonneux. A ce moment-là, nous n'avions pas pu mettre en évidence d'agglutination positive chez l'homme vis-à-vis de *R. burneti*. Cependant, soit avec Arnoult soit avec Grejbine, nous avions pu, avant d'aller prospecter sur place la fièvre Q avec Le Gac, mettre en évidence l'anticorps sur des fragments de tissu musculaire provenant de quartiers de bovins abattus en Oubangui et arrivant sur l'aérodrome de Brazzaville. Ces recherches avaient été faites soit avec la micro-agglutination soit avec la fixation du complément qui servait de référence.

En 1949-1950, nous avions aussi réalisé des tests d'allergie, soit sur des Européens soit sur des Africains.

Pour les Européens, il s'agissait de sujets ayant fait des Rickettsioses certaines, avec ou sans tache noire (4 sur 6 avaient des escarres).

Ils réagissaient surtout aux antigènes murin et boutonneux ; un seul réagissait à la fièvre Q : il avait fait un long séjour dans les Territoires du Tchad.

Des constatations analogues étaient faites chez des Africains. Les réactions étaient positives sur le boutonneux et sur le murin mais surtout sur le boutonneux et nous étions en droit de dire que leur constance mettait en évidence la fréquence de la maladie inapparente de l'Africain avec cette souche ; seuls réagissaient à l'antigène Q les sujets venant des régions du haut fleuve.

Le transport des bovins s'étant grandement amélioré en ces dernières années, nous avons fait des examens sérologiques sur du personnel des abattoirs de Brazzaville et de Pointe-Noire, quelques manœuvres en très bon état général travaillant à Brazzaville et sur un certain nombre d'animaux domestiques.

(*) Séance du 9 décembre 1953.

Les examens ont été faits surtout en micro-agglutination et, pour certains, en fixation du complément ; en voici les résultats : à Brazzaville, sur 13 employés des abattoirs dont 1 Européen, c'est surtout sur l'antigène boutonneux que les réactions sont frappantes. Tous réagissent à cet antigène. Ceci n'est pas fait pour nous étonner quand on y sait la fréquence sur les Européens de la fièvre boutonneuse, avec ou sans tache noire, puisque ce sont des sujets neufs. Puis vient le murin : 4 sérums sur 13 réagissent entre 1/80 et 1/320. Des constatations analogues sont faites avec l'antigène épidémique mais ces réactions positives peuvent être dues à la communauté antigénique de ce germe avec les deux précédents.

Nous avons constaté aussi que 2 sujets, dont 1 Européen, sur 13 sont positifs vis-à-vis de *Rickettsia burneti;* les taux de leur réaction font penser que leur affection, apparente ou non, n'est pas très ancienne : ils indiquent la présence actuelle de cette affection au Moyen-Congo.

Et en effet, sur 3 malades Européens de Brazzaville, 2 sont positifs sur la boutonneuse et 1 sur la boutonneuse et la fièvre Q. Il n'y a en effet aucune raison que l'on ne puisse pas constater chez l'homme ce que nous avons vu expérimentalement chez le cobaye. Chez ce dernier, infecté latent avec *R. burneti*, on voit, après inoculation de Rickettsies de la boutonneuse, évoluer tout d'abord la fièvre boutonneuse classique, avec réaction scrotale et une abondance extrême de Rickettsies dans les cellules endothéliales et dans les noyaux. Puis on constate une élévation extrême de la température qui peut atteindre 41° et l'on voit à l'ouverture du péritoine de nombreuses adhérences, signes d'une infection à *R. burneti* et l'on peut aussi déceler ces éléments à l'examen microscopique.

Nous avons aussi fait des examens sérologiques sur 36 animaux, comprenant des bovins, des caprins et des ovins et provenant soit des environs de Brazzaville (ferme de Gamaba, Km 17), soit de Dolisie. Sur ces 36 animaux, il y a 5 réactions positives sur l'antigène *R. burneti* (4 à Dolisi), 13 positives sur la boutonneuse, 6 sur le murin. Ce sont les caprins qui réagissent le plus souvent.

Conclusions. — C'est ainsi qu'à quelques années de distance, on peut constater au Moyen-Congo des réactions positives avec l'antigène *R. burneti* sur des travailleurs des abattoirs ou des malades dans une région où jusqu'à présent on n'en avait pas constaté. On trouve aussi des tests positifs sur les animaux qui sont, comme l'homme, au contact des tiques. On est frappé aussi de la fréquence des réactions positives vis-à-vis de l'antigène boutonneux et de l'antigène murin, faits que nous avons déjà signalés.

LE TRAITEMENT DE L'ACCÈS PERNICIEUX PALUSTRE PAR L'ASSOCIATION DE LA MÉDICATION SPÉCIFIQUE ET D'UN NEUROPLÉGIQUE : LA CHLORPROMAZINE (**)

Par Camille FIDELIN (*)

« En serrant de près les mécanismes végétatifs de la maladie nous avons chance de mieux la comprendre et d'établir un ordre thérapeutique nouveau » (Leriche).

L'accès pernicieux palustre représente un véritable fléau en pathologie tropicale. Son pronostic est très sombre. Sans traitement la mort est certaine. Malgré le traitement et surtout s'il est tardif, la proportion des décès oscille, selon les auteurs, entre 20 et 50 o/o des cas.

Essayer de lui opposer une thérapeutique efficace demeure donc un objectif essentiel du clinicien.

Nous avons estimé que c'est essentiellement l'atteinte des centres thermorégulateurs du diencéphale et le dérèglement du système neuro-végétatif déterminé par la présence de l'hématozoaire dans le sang qui font la gravité de l'accès pernicieux.

Nous avons donc institué une thérapeutique nouvelle destinée à prévenir et à combattre ces désordres diencéphalo-neuro-végétatifs. Pour cela nous avons utilisé un neuroplégique nouveau, le « Largactil ».

Nous l'avons associé à la médication spécifique quinique nettement insuffisante à elle seule.

Nous exposons dans cet article les grandes lignes de cette thérapeutique et les premiers résultats remarquables que nous avons obtenus.

*
* *

L'accès pernicieux palustre représente le type même du syndrome malin. Son tableau clinique habituel, hyperthermie ou au contraire hypothermie, les troubles de la conscience, le délire, l'agitation, les mouvements épileptiformes ou au contraire la prostration, le coma, traduisent essentiellement une atteinte des centres diencéphaliques. Les lésions anatomo-pathologiques sont analogues à celles décrites par Reilly dans le syndrome d'irritation neuro-végé-

(*) Séance du 9 décembre 1953.
(**) 4.560 R. P. ou Largactil.

tatif, hyperhémie, œdème et congestion cérébro-méningés, raptus hémorragique, lésions de vascularite ; les capillaires sanguins sont parfois obstrués par des amas d'hématozoaires dont l'accumulation donne lieu à de véritables thromboses, tuméfaction du tissu lymphatique, oblitération du tissu endothélial. Partant de ces données nous avons essayé d'instituer une thérapeutique nouvelle étiopathogénique de l'accès pernicieux.

Puisque c'est essentiellement cette atteinte des centres diencéphaliques, ce dérèglement du système neuro-végétatif qui semblent responsables de la gravité de l'accès pernicieux, nous avons adjoint à la médication spécifique nettement insuffisante, une thérapeutique dirigée contre ces désordres diencéphaliques et neuro-végétatifs.

Pour cela nous nous sommes adressés à un agent pharmacodynamique nouveau à action neuroplégique complexe à la fois sur le système neuro-végétatif et sur le système nerveux central, le 4.560 R. P. ou « Largactil ».

Vis-à-vis du système neuro-végétatif, le 4.560 R. P. exerce une action lytique à la fois sur le sympathique et le parasympathique ; c'est donc un stabilisateur du système neuro-végétatif. Sur le système nerveux central, le 4.560 R. P. possède de nombreuses propriétés. Outre des effets hypnotiques, sédatifs et anti-convulsivants à plus d'un titre remarquable, il intervient dans le mécanisme de la thermorégulation et se comporte comme un antipyrétique et un hypothermisant très efficace. Son action antiémétique paraît jusqu'ici inégalée. Enfin il a une action anti-choc spécifique quelle que soit la nature du choc. Ces diverses propriétés du Largactil se sont révélées infiniment précieuses, comme on le verra dans le traitement de l'accès pernicieux.

Nous avons utilisé le médicament par la voie intramusculaire beaucoup plus pratique dans le cas où le malade est agité, que la voie intraveineuse. Dans certains cas, chez le jeune enfant nous l'avons administré en comprimés à la dose de 1 à 2 mg./kg. de poids corporel. Nous lui avons toujours associé le traitement spécifique sous la forme de sels de quinine que nous avons injectés par la voie intraveineuse à la faveur de l'assoupissement obtenu par le 4.560 R. P., ou par voie sous-cutanée, après injection locale d'hyaluronidase diluée dans du sérum glucosé et salé pour lutter contre la diminution de la masse sanguine par perte d'eau et d'électrolytes due aux vomissements, diarrhée, sudation et par fuite plasmatique causée par l'hyperperméabilité capillaire.

A noter que nous avons utilisé la quinine à doses faibles ou moyennes (0 g. 50 ou 0 g. 75 pour un adulte) car celle-ci voit ses effets augmentés du fait de l'action potentialisatrice du Largactil.

Sous l'influence du 4.560 R. P., le malade devient somnolent. L'agitation, le délire, les convulsions, se calment spontanément. Les vomissements cessent. Dans les heures qui suivent l'administration du médicament, nous assistons à la chute de la température. Nous n'avons observé aucun incident au cours du traitement. Il est vrai que nous avons toujours veillé à maintenir nos malades au repos en décubitus strict, à cause de l'action hypotensive possible du 4.560 R. P., et la tendance lipothymique signalée par certains auteurs lorsque le malade s'asseoit un peu trop rapidement. Pareils incidents, s'ils se produisent, seraient vite jugulés par la mise en position horizontale. De même, le système circulatoire fonctionnant au ralenti, une surcharge du cœur droit pourrait être à craindre. Nous n'avons cependant jamais observé aucune manifestation d'insuffisance cardiaque. Ces incidents seraient combattus par l'ouabaïne, la caféine, l'aminophylline, la coramine (qui serait l'antidote du 4.560 R. P. chez les souris, donc à ne pas employer sauf en cas d'accident). Le médicament a été parfaitement toléré.

Nous n'avons pas eu avec les doses utilisées : 0 g. 02 à g. 05 par 24 heures, d'atteinte des grandes fonctions organiques. Les modifications de certaines constantes biologiques observées n'ont aucun rapport avec l'administration du médicament. Nous avons parfois constaté une azotémie élevée, mais celle-ci, que nous avions observée avant même que tout traitement ne fût institué, dans la plupart des accès pernicieux correspond sans doute à la première phase catabolique de la réaction post-agressive (Selye). Nous nous en somme d'ailleurs inspiré pour la conduite du traitement, puisque pour lutter contre ce catabolisme excessif, nous avons associé à la quinine et au 4.560 R. P. une médication anabolisante sous forme de stérandryl à haute dose et plus récemment de néostéron.

Nous avons traité à ce jour une dizaine de cas d'accès pernicieux avec des résultats toujours heureux. Pour des raisons matérielles nous n'avons pu en avoir la confirmation parasitologique que dans les 4 observations que nous rapportons. Celles-ci se rapportent d'ailleurs à des formes variées de l'accès pernicieux.

*
* *

Observation 1. — Taut..., âgé de 7 mois.

Accès pernicieux de forme algide. Au moment où nous l'examinons l'accès évolue déjà depuis 4 heures. L'enfant est très pâle avec les lèvres cyanosées, les yeux sont excavés, le corps, les extrémités sont glacés, la température est à 40°5, le pouls très rapide, les bruits du cœur sont assourdis, le pronostic semble fatal à brève échéance.

Nous lui administrons le 4.560 R. P. *per os* à 10 h. 45 et 20 cg. de quinoforme par voie intramusculaire, sérum glucosé après injection de hyaluronidase par voie sous-cutanée. L'enfant devient somnolent, s'as-

soupit, puis se repose très calme. Après un certain temps, les lèvres semblent moins cyanosées, la pâleur persiste cependant, la respiration se normalise. A midi la température est à 39° et à 1 heure à 38°. Nous le revoyons l'après-midi à 16 h. 30, il est toujours somnolent la température est à 37°5. Nous lui administrons un suppositoire de nivaquine et le soir un tiers de comprimé de Largactil, après l'avoir réveillé pour lui faire prendre un peu de lait coupé de Vichy. Et tout rentre dans l'ordre dès le lendemain. L'examen du sang avait révélé la présence de *Plasmodium falciparum*.

Observation 2. — Bagr... Denis. Accès pernicieux, forme cérébrale.

Le malade que nous voyons en pleine nuit est très agité, présente du délire, des hallucinations. Les parents sont très inquiets de l'excitation du malade qui est très fort physiquement (il exerce la profession de docker) et qui essaie de les repousser pour se mettre à la fenêtre.

La température est à 41°5, le pouls est rapide, la langue saburrale, grosse rate percutable, le foie déborde les fausses côtes de 2 travers de doigt. Cet état avait débuté la veille. L'examen du sang révèle la présence de *Plasmodium falciparum*. Urée sanguine : 1 g. 50.

Nous pratiquons immédiatement une injection intramusculaire de Largactil 0 g. 025 et de quinoforme 0 g. 75. Quelque temps plus tard le malade s'assoupit, l'agitation cesse, le malade s'endort.

Nous le revoyons le lendemain matin. Le malade est calme, lucide, nous reconnaît et s'exprime de façon pertinente. La température est à 37°8. Nous lui prescrivons une purgation de sulfate de soude et 2 comprimés de nivaquine dans la journée + 1 comprimé de Largactil.

Nous lui administrons du néostéron, 0 g. 75 par jour à cause de cette élévation du taux de l'urée sanguine. L'examen du sang pratiqué à nouveau une semaine plus tard révèle une urée sanguine normale à 0 g. 35.

Dans l'après-midi nous revoyons le malade, l'amélioration persiste, la température tombe à 37°, les urines jusque-là rares et chargées deviennent abondantes et plus claires, et le malade entre dans une convalescence qui se poursuivra sans histoires.

Observation 3. — Mme Bel... Claude, âgée de 38 ans.

Accès pernicieux de forme hyperpyrétique. Au moment où nous l'examinons, la malade est très agitée, présente du délire, menace de se jeter par la fenêtre. La température est à 41°5, le pouls rapide.

Nous lui injectons une demi-ampoule de Largactil par voie intramusculaire et une ampoule de quinoforme 0 g. 75. Sous l'influence de la médication l'agitation cesse, la respiration se normalise. A la faveur de cette accalmie nous instituons un goutte à goutte de sérum salé et glucosé.

La malade rentre dans un sorte d'état d'assoupissement, de détachement de l'ambiance. Quatre heures plus tard, dans l'après-midi, nous revoyons notre malade, celle-ci reste toujours assoupie, la peau fraîche, la respiration calme, la température est à 37°9. Nous lui administrons un suppositoire de quinine et quelques gouttes de solucamphre. Le lendemain matin, la malade qui a passé une bonne nuit nous reçoit calme et souriante. La température est à 37°, le pouls normal.

L'examen du sang avait révélé la présence de *Plasmodium falciparum* et une urée sanguine à 1 g. Nous lui avons administré du néostéron *per os* à la dose de 0 g. 75 pendant une semaine. L'examen de sang pratiqué alors à nouveau révèle une urée quasi normale à 0 g. 45.

Observation 4. — Fid Brig... Accès pernicieux à forme convulsive. Le petit malade âgé de 2 ans présente une forte fièvre, température à 40°. Faciès vultueux, légère agitation. Nous lui administrons 1/3 de comprimé de Largactil, et nous lui injectons une ampoule de 0 g. 20 de quinoforme par voie intramusculaire. Malgré cette thérapeutique et le Largactil n'ayant pas encore pu être assimilé, l'enfant présente des convulsions. Cinq minutes plus tard les convulsions cessent d'ailleurs assez vite sans aucune autre médication. L'enfant devient somnolent et s'endort. La température reprise 3 heures après notre premier examen est à 38°. Nous lui administrons quelques gouttes de solucamphre dans un peu de jus de canne et 4 h. 30 après le début de l'accès, la température est à 37°6. Le soir l'enfant est moins assoupi. Nous lui faisons prendre du lait sucré. Le lendemain nous lui administrons de la nivaquine et un peu de solucamphre. Et tout rentre dans l'ordre dans la journée. Examen hématologique : *Plasmodium vivax*.

En conclusion. — Le traitement de l'accès pernicieux palustre par l'association de la médication spécifique et d'un neuroplégique, le Largactil, nous a donné des résultats remarquables. Ajoutons que nous lui adjoindrions volontiers la réfrigération en cas d'hyperthermie persistante. Malgré le petit nombre de nos observations, en raison de la constance des succès enregistrés, nous proposons cette méthode thérapeutique en vue d'une plus large expérimentation. Nous espérons que les excellents résultats que nous avons obtenus se confirmeront par la suite en permettant ainsi d'apporter une amélioration au pronostic si sombre de l'accès pernicieux palustre.

Discussion.

L. R. Montel. — Je suis très heureux de constater que les intéressants travaux de notre camarade de la Marine Laborit ont leur retentissement mérité dans la thérapeutique coloniale. Je suis certain que tous les membres de notre Société auront à cœur de saluer à cette occasion le nom de Laborit.

UN CAS DE FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE ESSAI DE TRAITEMENT PAR LA CORTISONE

Par M. PORTE (*)

M. Prev..., 25 ans, exploitant forestier, est évacué le 22 juillet 1953 par voie fluviale du poste de Yabassi distant de 80 km. environ, soit 5 km. très pénibles de chaloupe en pleine crise d'hémoglobinurie.

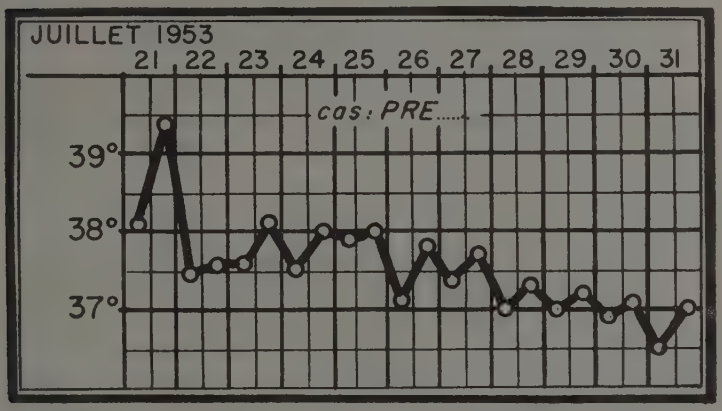
(*) Séance du 9 décembre 1953.

C'est un garçon de musculature athlétique, impaludé de longue date et observant une prophylaxie médicamenteuse très irrégulière, assez grand buveur (vin et whisky).

Les troubles ont débuté brutalement la veille après le déjeuner par un violent frisson avec hyperthermie à 39°4, suivi d'émissions d'urines noires visqueuses. Un frottis avait mis en évidence de rares gamètes de *Plasmodium præcox*.

Evacué le lendemain, il a reçu avant le départ 500 cm³ de subtosan I-veineux, de la vitamine K et des toni-cardiaques. Il n'a pas cessé de vomir durant l'évacuation.

A l'arrivée, à 15 h. 30, malade prostré, adynamique, d'une pâleur cireuse, muqueuse buccale décolorée, conjonctives subictériques, température : 37°6. La rate, sensible, rénitente, déborde de deux travers de doigt le rebord costal, le foie est légèrement hypertrophié.



Bruits du cœur assourdis, rapides, 120 pulsations à la minute, T. A. : 12, 7.

Le malade émet 100 cm³ environ d'urines café épais, contenant 1 g. 10 d'albumine par litre, de l'hémoglobine en abondance, pas d'hématies.

L'hémogramme montre :

G. R. : 1.690.000.
G. B. 9.000, F. L. : normale.
Pas d'hémoparasites.
Temps de saignement : 5 min. 30.
Temps de coagulation (sur lame) : 6 min. 30.

Le traitement d'urgence comporte :

Sérum glucosé I. V. 500 cm³, véhiculant 50 cg. de vitamine C, une ampoule de solurutine, 10 cm³ de novocaïne à 0,50 o/o, co-carboxylase 3 cm³.

Toni-cardiaques.

Un comprimé de Bromanautine.

Un comprimé de 25 mg. de cortisone, renouvelé à 19 heures, minuit et 6 heures.

Le lendemain 23 juillet au matin le tableau clinique est sensiblement identique sauf l'ictère qui se précise, les urines ont toujours l'aspect de café épais, mais elles sont abondantes, 1 l. 500 depuis l'entrée, en dépit des vomissements qui ont repris après une brève accalmie. L'albuminurie est tombée à 0,70.

A partir de 10 heures les urines s'éclaircissent à chaque miction.

Le nombre des globules rouges est de 1.000.000 au millimètre cube.

Nous parvenons à nous procurer un flacon de cortisone injectable dont le malade reçoit 50 mg. I. M. à midi.

A 15 heures, émission d'urines claires dans lesquelles la recherche d'hémoglobine donne une réaction légèrement positive. Cette miction marque la fin de la crise, les recherches ultérieures seront négatives.

Les vomissements cessent. On associe par voie buccale 0,20 de paludrine.

La cortisone I. M. est poursuivie, 50 mg. à minuit, 100 mg. en 2 injections le 24 et les derniers 50 mmg. le 25 à midi.

La diurèse se maintient entre 1 l. 500 et 2 l. par 24 heures, l'albumine étant réduite à des traces indosables dès le 24 juillet pour disparaître le 27.

Un traitement anti-anémique banal (B_{12}, extraits de foie, fer) restaure rapidement le G. R. :

1.360.000 le 27,
1.860.000 le 30,
2.540.000 le 3 août,
3.200.000 le 10,
3.700.000 le 17, au départ en convalescence.

En résumé, dans un cas de F. B. H. avec déglobulisation massive, chute des G. R. à 1.000.000 en 48 heures, nous avons obtenu une guérison rapide sans transfusion, le malade ayant reçu seulement 2 perfusions de 500 cm³, l'une de subtosan avant l'évacuation, l'autre de sérum glucosé isotonique à l'arrivée.

La cortisone ne semble pas étrangère au maintien de la diurèse

et peut-être à l'arrêt du processus d'hémolyse dont la brutalité n'aurait certainement pas autorisé la moindre rechute.

La dose totale administrée a été très modeste :

100 mg. par voie buccale au début, puis 250 mg. I. M. à raison de 100 mg. par 24 heures. Nous n'avons noté aucun effet secondaire, en particulier pas d'œdème.

Hôpital général de Douala.

Nota. — Nous revoyons le malade le 4 septembre à son retour de convalescence. Il est en excellent état, ses globules rouges atteignent 4.300.000.

SUR L'ACTION ANTHELMINTHIQUE DE DÉSOXYBENZOINES BASIQUES DANS LA BILHARZIOSE A *SCHISTOSOMA HÆMATOBIUM*

Par Robert DESCHIENS, Louis LAMY et Roger REYNAUD (*)

On sait que H. Mauss (1946), en s'inspirant des travaux relatifs aux antipaludiques de synthèse, contenant les noyaux de l'acridine et de la quinoléine, et en remplaçant ces noyaux par ceux de la xanthone, du xanthydrol et de la thioxanthone, a obtenu, en particulier, un dérivé de la thioxanthone, le chlorhydrate de 1 Diéthylaminoéthylamino-4-méthyl thioxanthone (Miracil D). W. Kikuth, R. Gonnert et H. Mauss (1946) (1) ont montré que ce corps était anthelminthique dans les bilharzioses expérimentales à *Schistosoma mansoni* et à *S. hæmatobium* de la souris, de la gerbille et du singe; D. M. Blair, F. Hawking et W. F. Ross (1946-1948) (2) ont constaté une activité réelle de la médication dans les bilharzioses humaines à *S. hæmatobium* et à *S. mansoni*. S. Archer et C. M. Suter (1952) (3) ont remanié la formule du Miracil D, pour améliorer son indice thérapeutique, en introduisant un chlore ou un méthoxyle en position 7, et en remplaçant un groupement aminé $N(C^2H^5)^2$ par un groupement $NH-C(CH^3)^2-OH$.

(*) Séance du 13 janvier 1954.

En suivant une orientation différente et entièrement originale, D. Libermann, en 1952 (4), a préparé des desoxybenzoïnes substituées présentant la même distance entre l'azote tertiaire et le carbonyle que le Miracil D mais dépourvus de toxicité.

Nous avons soumis un certain nombre de desoxybenzoïnes préparées par D. Libermann, possédant des propriétés anti-bactériennes, à une épreuve d'activité des anthelminthiques que nous utilisons dans notre laboratoire et nous avons mis en évidence les propriétés anthelminthiques de certains de ces composés et, en particulier, celle du corps 1183 T. H.

Nous rappelons que l'épreuve d'activité anthelminthique des médicaments que nous appliquons comporte les essais suivants (5) :

1° Action *in vitro* d'une solution ou d'une émulsion (*) de produit à essayer, dans l'eau distillée à pH 7, sur une coproculture de *Rhabditis macrocerca* (Kreis et Faust, 1933), Rhabditidé saprophyte isolé des selles du lapin de garenne.

2° Action *in vitro*, dans les mêmes conditions sur les larves d'un strongle commun du tube digestif du mouton *Hæmonchus contortus* (Rudolphi, 1803).

3° Action *in vivo* sur deux oxyuridés de la souris, *Aspicularis tetraptera* (Nitzche, 1821) et *Scyphacia obvelata* (Rudolphi, 1802) très fréquemment rencontrés dans les élevages. Pour cette troisième épreuve, la technique utilisée consiste en une injection intestinale quotidienne de 0 cm³ 75, pour une souris de 20 g., d'une solution ou d'une émulsion dans l'eau distillée du produit considéré pendant *n* jours consécutifs; *n* étant variable avec la nature de la médication.

4° Action *in vivo*, dans les mêmes conditions sur *Hymenolepis nana*, var. *fraterna* (von Siebold, 1852) de la souris.

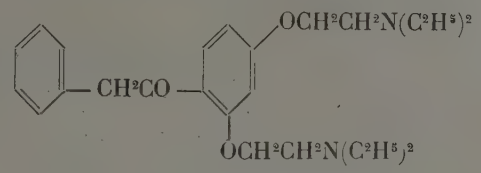
Des épreuves sur lapin et sur hamster, bilharziens, *in vivo*, peuvent éventuellement compléter les précédentes.

Les épreuves précitées nous ont permis de mettre en évidence, en particulier, qu'une desozybenzoïne basique non toxique, le *bis*-(diéthylaminoethoxy)-2.4 desoxybenzoïne ou 1183 T. H. offrait des propriétés anthelminthiques marquées.

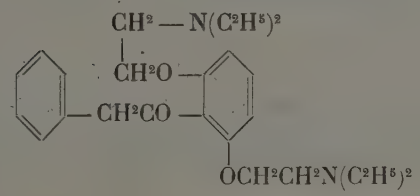
(*) Pour obtenir une suspension homogène et stable de certains médicaments, comme l'extrait éthéré de fougère mâle, nous utilisons la technique de Lamensans qui est la suivante : triturer 1 partie d'extrait de Fougère mâle (0 g. 25) avec 2 parties de gomme arabique (0 g. 50); lorsque le mélange est bien homogène, verser le liquide de dilution (25 cm³ par exemple), par petites fractions en remuant bien; on obtient ainsi une suspension stable et homogène d'extrait de Fougère mâle à 1 0/0. A partir de cette suspension, on peut faire des solutions moins concentrées en diluant par fractions et en agitant.

Ce corps est constitué par un mélange dans une proportion de 90 o/o, environ (1183) et de 10 o/o, environ (1183 *bis*) de 2 isomères dont les formules sont les suivantes :

1183



1183 *bis*



Le 1183 est soluble dans l'éther, le 1183 *bis* est insoluble.

Le corps 1183 *bis* est beaucoup moins actif que le corps 1183. Le mélange des 2 isomères constitue une médication peu toxique.

L'examen des résultats obtenus suscite, sur le plan chimiothérapeutique, quelques remarques. Il est d'abord intéressant de noter que l'un des isomères du 1183 se montre fortement anthelminthique, et que l'autre est inactif; cette constatation est à rapprocher de ce que l'on observe avec les isomères du Miracil D, dont certaines sont actives et les autres inactives, dans la bilharziose, suivant la position du groupement méthylé CH^3 ou de la chaîne latérale. Un second point nous paraît devoir être considéré, c'est le fait que de nombreux corps anthelminthiques possèdent une ou plusieurs fonctions aminées dans la molécule; il en est ainsi des dérivés du triphénylméthane, des dérivés de la phénothiazine, de l'éthylène diamine, de la pipérazine, du Miracil et des désoxybenzoïnes aminées. Il serait intéressant de rechercher si l'enrichissement en fonctions aminées de la molécule est un facteur d'accroissement du pouvoir anthelminthique.

La dose anthelminthique curative *per os* que nous avons notée dans l'oxyurose de la souris est de 0 g. 05 par kilogramme, la dose léthale dans 50 o/o des cas, par voie intra-musculaire, établie par D. Bargeton et Kramm-Heller se situe entre 0 g. 625 et 1 g. 250 par kilogramme. Le coefficient chimiothérapeutique C/T, chez la souris, établi par nos soins, est de 1/25, environ, ce qui procure une très large marge de sécurité. Les résultats que nous avons obtenus chez

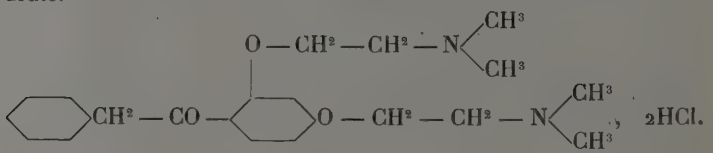
l'animal *per os*, l'absence de toxicité du 1183 T. H. et ses analogies moléculaires avec le Miracil D, nous ont autorisés et engagés à en faire une première application thérapeutique *indicative*, chez l'homme, dans la bilharziose vésicale à *Schistosoma hæmatobium* (Bilharz, 1852).

Dans une note présentée à l'Académie des Sciences, Deschiens, Libermann, Lamy, Cottet et Reynaud (6) ont rendu compte succinctement des premières données expérimentales et clinique correspondant à cette application. Nous désirons, dans la présente communication, préciser plusieurs points de nos recherches.

*
* *

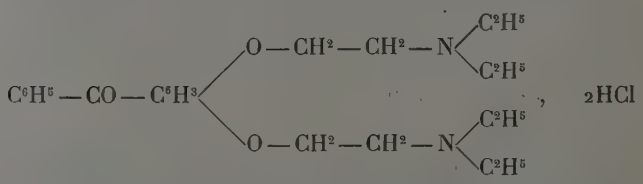
Sur le plan expérimental (test anthelminthique sur *R. macrocerca*, test sur les oxyuridés de la souris), nous avons éprouvé, en dehors du 1183 et du 1183 *bis*, 4 autres desoxybenzoïnes; ce sont les suivantes :

1208. 2,4 didiméthylaminoéthoxy-disoxybenzoïne dichlorhydrate.



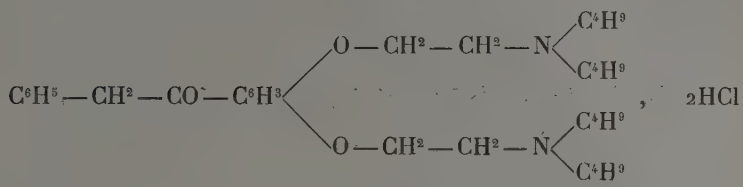
Cette desoxybenzoïne s'est révélée faiblement anthelminthique dans l'épreuve n° 1 sur *R. macrocerca*, son activité est plus marquée à 37° qu'à 20°.

1209, chlorhydrate. 2,4 didiethylaminoéthoxybenzophénone.



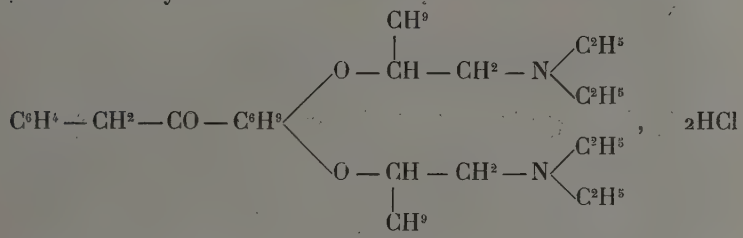
Cette desoxybenzoïne chlorée s'est montrée active en 4 minutes dans l'épreuve n° 1, aux concentrations de 1 o/oo et de 1 p.2000.

1210, chlorhydrate. 2,4 didibutylaminoéthoxydesoxybenzoïne.



Cette desoxybenzoïdine s'est révélée inactive.

1212, chorhydrate. 2,4 didiéthylaminoisopropyloxy-desoxybenzoïne-dichlorhydrate.



Cette desoxybenzoïne est inactive.

* * *

Sur le plan des essais cliniques, nous avons adopté, chez l'homme, une posologie de 0 g. 0067 (7 mg. environ) par kilogramme et par jour, soit, pratiquement, 0 g. 40 par jour. chez un adulte de 60 kg. Le médicament est administré *per os*, en comprimés dosés à 10 cg. (4 comprimés par jour, par fractions de 0 g. 10). Cette posologie donne une marge de sécurité approximative considérable, avec un C/T de 1/111, environ.

La médication est administrée pendant 8 jours consécutifs, et après une période de repos médicamenteux de 8 jours, une seconde cure de 8 jours identique à la première est conduite.

Dans 33 cas de bilharziose urinaire, évolutive (cystite, hématurie, présence de nombreux œufs de *Schistosoma hæmatobium* dans les urines), chez des malades originaires du Tchad et de l'Oubangui-Chari, traités dans les formations sanitaires de Brazzaville par L. Lamy, les résultats obtenus ont été les suivants (à la fin du traitement et pendant 21 jours) ; après celui-ci 22 malades

(66,6 o/o) ne présentaient plus d'œufs de bilharzies dans les urines et étaient cliniquement guéris; l'examen des urines de 6 malades (18 o/o) ne montraient qu'un œuf dégénéré par préparation microscopique et les sujets étaient cliniquement guéris; chez les 5 autres malades (15 o/o), de rares œufs dégénérés s'observaient dans les urines non hémorragiques, la guérison clinique étant acquise.

A Bobo-Dioulasso (Haute Volta), R. Reynaud, qui traite présentement des malades atteints de bilharziose urinaire et de bilharziose intestinale, a noté, dans un cas de bilharziose urinaire, un résultat conforme à ceux de L. Lamy; dans 5 cas de bilharziose intestinale à *S. mansoni*, forme généralement plus résistante aux thérapeutiques, il a enregistré un succès clinique et coprologique (disparition des œufs) et deux résultats coprologiques favorables (réduction des œufs).

Le traitement de l'ascaridiose et de l'ankylostomose humaines par le 1183 T. H. conduit dans les mêmes conditions et avec la même posologie que celle que nous avons utilisée dans la bilharziose urinaire, a été appliqué chez 25 adultes et 18 enfants congolais (A. E. F.) et 34 africains de la Haute Volta (A. O. F.). Bien qu'une certaine amélioration clinique ait été notée dans un nombre important de ces cas, les résultats d'ensemble ne permettent pas une appréciation de l'activité pratique du médicament.

Conclusions

Il ressort des données expérimentales et cliniques que nous avons exposées que certaines desoxybenzoïnes aminées et, en particulier, le corps 1183 T. H., offrent des propriétés anthelminthiques utilisables; les résultats thérapeutiques que nous avons conduits dans la bilharziose vésicale à *Schistosoma hæmatobium*, sont indicatifs d'une action antiparasitaire réelle.

Des essais actuellement repris avec une posologie plus forte et dans des conditions cliniques et parasitologiques élargies, permettront de préciser la valeur pratique de la *bis*-(diethylaminoethoxy)-2.4 desoxybenzoïne ou 1183 T. H. dans les bilharzioses urinaire et intestinale.

Institut Pasteur
(Service de Parasitologie)
et Instituts Pasteur d'Outre-Mer.

Bibliographie

(1) Kikuth (W.), Gonnert (R.) et Mauss (H.). — Miracil, ein neues Chemotherapeuticum gegen die Darmbilharziose. *Naturwiss., Dtsch.*, 1946, **33**, p. 253.

(2) Blair (D. M.), Hawking (F.) et Ross (W. F.). — The effect of Miracil D on human Schistosomiasis. *Lancet*, déc. 1947, 253, p. 911-912.
(3) Archer (S.) et Suter (G. M.). — The preparation of some 1-Alkylamino and Dialkylaminoalkylaminothioxanthones. *J. am. Chem. Soc.*, 1952, 74, p. 4296-4309.
(4) Libermann (D.). — Sur la relation entre l'activité antibactérienne et la constitution des desoxybenzoïnes substituées. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1952, 34, p. 1026-1030.
(5) Deschiens (R.). — Sur les propriétés anthelminthiques des dérivés du triphénylméthane. *C. R. Acad. Sciences*, 1943, 217, p. 513-516.
(6) Deschiens (R.), Libermann (D.), Lamy (L.), Cottet (J.) et Reynaud (R.). — Sur les propriétés anthelminthiques des desoxybenzoïnes aminées. *C. R. Acad. Sci.*, 1954, 238, p. 168-170.

L'OXYDE STANNEUX DANS LE TRAITEMENT DE LA BILHARZIOSE INTESTINALE

Par J. MAUZÉ et G. ARNAUD (*)

L'utilisation de l'oxyde stanneux *per os* (2 g. par jour pendant 2 périodes de 8 jours, séparées par un intervalle de 8 jours de repos), dans le traitement de la bilharziose a donné à R. Deschiens des résultats favorables cliniquement et parasitologiquement.

Au cours du premiertrimestre 1952, le Docteur Deschiens, Chef de service à l'Institut Pasteur de Paris, en mission en Guadeloupe, nous remettait aimablement un stock de comprimés d'oxyde stanneux pour essai de traitement de la bilharziose intestinale si fréquente dans ce département antillais; cette provision était gracieusement renouvelée au cours de l'année par les laboratoires fabricants (**). Nous avons traité *per os* 38 malades, le traitement fut plus ou moins long, mais toujours il aboutit à la disparition des œufs de bilharzies dans les selles, à la négativation du test cutané avec un antigène bilharzien et à la disparition des symptômes morbides ou à leur atténuation.

Nous rapportons ici, cinq observations typiques, qui ont respectivement 22 mois, 20 mois et 18 mois de recul dans le temps.

Observation 1. — M. P..., 44 ans, vieux métropolitain, depuis 15 ans en Guadeloupe, vient nous voir en février 1952. Il traîne, c'est son expression, depuis des années, une bilharziose intestinale dont il n'a jamais pu se débarrasser. Fouadine et Anthiomaline ont été les traitements suivis, à plusieurs reprises.

(*) Séance du 13 janvier 1954.
(**) Nous remercions les laboratoires Robert et Carrière de leur envoi de produits médicamenteux.

A l'examen des selles, nous trouvons de 5 à 6 œufs de *Schistosoma mansoni* par champ microscopique.

Une première cure est instituée à raison de 4 g. par jour, en 3 prises, pendant 8 jours.

Un examen de selles pratiqué une semaine après, montre, 1 ou 2 œufs de parasites tous les 3 champs, certains sont altérés comme déchirés, racornis.

Une deuxième et une troisième cure identiques à la première sont pratiquées à 8 jours d'intervalle les unes des autres. Bien vite les signes généraux : asthénie, amaigrissement, douleurs abdominales, flatulences, s'atténuent puis disparaissent.

Un examen microscopique pratiqué 10 jours après la fin de la 3e cure ne montre plus aucun œuf de schistosome. Il en sera ainsi à tous les examens bi-mensuels pratiqués jusqu'à ce jour.

Le traitement n'a été l'occasion d'aucun trouble, d'aucune intolérance.

Observation 2. — Mme L..., 45 ans, guadeloupéenne, vient nous voir, en avril 1952. Elle a entendu parler d'un traitement spécial donné à l'Institut Pasteur. Elle est amaigrie, toujours fatiguée, hypotendue, ne mange pas, a quelquefois des poussées de selles pâteuses. Elle sait qu'elle a depuis 4 ou 5 ans une bilharziose. Sa tension est à 9-7,5 (Vaquez), ses selles montrent en moyenne 10 œufs de *Schistosoma* par champ.

On institue une première cure avec 3 g., qui est bien supportée. Une deuxième cure huit jours après, à 4 g. quotidiens doit être interrompue au 4e jour : la malade vomit, elle a des céphalées ; un examen de selles ne montre que 3 à 4 œufs de parasites par champ ; encore sont-ils à peu près tous altérés ; on laisse passer dix jours et on recommence une cure à 3 g. par jour ; une quatrième est instituée après une semaine de repos, à 3 g. toujours. Il y a bien eu des nausées, nous avons prescrit de l'eau gazeuse, type Perrier, il n'y a pas eu de vomissement.

Un examen des selles pratiqué 10 jours après la fin de la quatrième cure, était négatif et l'est toujours resté depuis. La tension est remontée à 12-9, l'appétit est revenu, la malade a repris 3 kg., et goût à la vie.

Observation 3, 4 et 5. — Concernent les trois enfants de la malade précédente : deux filles : 16 et 9 ans, un fils : 12 ans.

Ceux-ci ont été trouvés porteurs d'œufs de *schistosoma mansoni*, deux mois après leur mère. La fillette de 9 ans avait des selles en contenant de 10 à 12 par champ microscopique, celle de 16 ans et le garçon de 12 ans, n'en présentaient que 4 à 5. Ces enfants étaient tous amaigris, fatigués, sans appétit, avec des poussées diarrhéiques.

On institue les traitements suivants :

Pour l'enfant de 16 ans.	4 g. quotidien
Pour celui de 12 ans.	3 g. »
Pour celle de 9 ans	3 g. »

Les deux aînés supportent parfaitement bien 3 cures à huit jours d'intervalle, la fillette de 9 ans vomit abondamment dès le 3e jour de la première cure, on interrompt pendant 3 jours et on repart à 2 g. quotidien, les vomissements réapparaissent le lendemain ; on stoppe la cure pendant 3 jours et on repart avec 1 g. et de l'eau gazeuse, tout se passe bien alors. 1 g. quotidien est pris pendant 8 jours. Après un repos

d'une semaine, nous recommandons 2 g. par jour, puis une 3e cure à 3 g.

Enfin après 15 jours d'arrêt, une 4e cure à 3 g. est instituée, sans incident.

Tous les examens de selles pratiqués bi mensuellement, depuis la fin du traitement, pour ces trois malades, ont été négatifs.

Les autres malades, soit 33, ont été traités depuis 12 mois, soit par 2 cures, soit par 3 cures, soit par 4 cures lorsque l'infestation était importante.

Aucun n'a présenté depuis la fin de sa cure, d'œufs de *Schistosoma mansoni* dans ses selles et pour tous l'état général s'est amélioré ; toutefois, nous pensons depuis longtemps, que comme dans l'amibiase intestinale, même après disparition définitive des parasites, il reste des séquelles intestinales, touchant le système neuro-végétatif. Le gynergène ou la dihydoergotamine pris pendant plusieurs années permettent d'atténuer ces troubles, qui, disparaissent, nous semble-t-il, si le malade ne revient pas en pays tropical. Nous envoyons, chaque fois que cela est possible, nos malades à Chatel-Guyon ; ils s'en trouvent bien.

Conclusion. — L'oxyde stanneux sous forme de comprimés a donné entre nos mains d'excellents résultats dans le traitement de la bilharziose intestinale, la négativation rapide des selles, négativation consolidée, depuis au moins 22 mois dans l'une de nos observations.

Seules quelques intolérances sans gravité sont observées chez certains individus, surtout des femmes : vomissements, céphalées. Une interruption du traitement pendant quelques jours et l'adjonction d'eau fortement gazeuse à la reprise nous ont toujours permis de le poursuivre.

Institut Pasteur de la Guadeloupe.

Bibliographie

1. Deschiens (R.). — Le problème sanitaire des bilharzioses dans les Territoires de l'Union française. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 678.

Discussions.

R. Deschiens. — Nous avons pris connaissance avec beaucoup d'intérêt de la communication de MM. Mauzé et Arnaud. Les résultats favorables qu'ont obtenus ces auteurs dans le traitement de la bilharziose intestinale par l'oxyde stanneux, en utilisant une posologie forte (4 g. par jour, chez l'adulte, par périodes de 8 jours

coupées d'intervalles de repos médicamenteux) doivent retenir l'attention. L'oxyde stanneux, en effet, n'est pas toxique et est généralement bien toléré ; il rentre dans la catégorie des médications anti-bilharziennes ingérables, relativement faciles à appliquer à des collectivités, puisqu'elles ne nécessitent pas comme les sels d'antimoine et l'émétine — médicaments classiques des bilharzioses qui doivent être injectés dans les veines ou dans les muscles — une intervention médicale ou infirmière directe.

Sur un autre plan, un rapprochement doit être fait entre les propriétés anthelminthiques des sels d'étain et celles des composés antimoniaux dans les bilharzioses ; en effet, l'antimoine et l'étain sont voisins dans la classification chimique de Mendelbieff et ces deux corps peuvent avoir, pour partie, des propriétés thérapeutiques analogues.

L. Lamy. — Nous avons nous-mêmes pu suivre un grand nombre de bilharziens à Brazzaville, porteurs de *Schistosoma hæmatobium*. Nous ne retiendrons que six malades que nous avons pu suivre pendant plusieurs mois et pour lesquels nous avons fait de nombreux examens et un traitement complet à l'oxyde stanneux.

Six Saras du Tchad porteurs de *S. hæmatobium* ont été traités ainsi :

1° pendant 8 jours, 1 g. d'oxyde stanneux ; 24 heures après la fin de cette première cure, tous présentaient encore des œufs dans les urines ;

2° repos médicamenteux de 8 jours ;

3° nouvelle cure de 8 jours à la dose de 1 g. par jour.

A la fin de cette seconde cure, 4 sur 6 des sujets traités présentaient des œufs dans les urines dont un, en très faible quantité ;

4° 9 jours de repos médicamenteux ;

5° 3e cure de 8 jours, toujours avec les mêmes doses.

Après cette dernière cure, 4 malades sur 6 avaient encore des œufs dans les urines, 2 n'en avaient pas.

A noter qu'un de ceux qui n'en présentait pas à la fin de la 2e cure en présentait à nouveau après la 3e, ce qui est tout de même un indice peu favorable.

A noter cependant que les urines de tous les malades étaient d'une manière générale plus claires et présentaient moins de sang.

Au total, en nous référant simplement à ces quelques cas de bilharziose vésicale bien étudiés et bien suivis, il semble que l'oxyde stanneux à la dose de 1 g. par jour n'a pas une action marquée sur *S. hæmatobium*.

Surtout, si nous comparons cette action avec celle qu'il possède vis-à-vis des Cestodes : une dose totale de 20 g. environ de produit

actif donne de bons résultats contre les *Tænia* ; une dose totale de près de 100 g., c'est-à-dire 5 fois supérieure, ne donne que des résultats modestes contre *S. hæmatobium*.

Nous avons suivi également un malade de Bangui porteur de *S. mansoni*. Après deux cures d'oxyde stanneux à raison de 3 g. par jour pendant 8 jours, il n'a pas été retrouvé d'œufs dans les selles, ni à la fin du traitement, ni deux mois après. Ce résultat concorde avec ceux de MM. Mauzé et Arnaud.

M. L. R. Montel. — Je me permets de rappeler que j'ai utilisé l'étain (Stannoxyl) en Indochine dans ma pratique courante. C'est un article très ancien de « Biologie médicale » qui m'avait inspiré ce traitement. Pour préciser j'indiquerai une fois de plus ma technique (doses minima) Stannoxyl 18 comprimés par jour pendant six jours, sirop d'éther une cuillerée à soupe toutes les deux heures. Ce traitement est actif vis-à-vis des cestodes qui se nourrissent par osmose.

SUR UN CAS DE BILHARZIOSE VÉSICALE A *S. MANSONI* OU, DU MOINS, SUR UN CAS DE BILHARZIOSE AVEC NOMBREUX ŒUFS A ÉPERON LATÉRAL, SANS ŒUFS A ÉPERON TERMINAL CONCOMITANT, DANS LES URINES D'UN GARÇON INDIGÈNE DE KONGOLO (CONGO BELGE)

Par J. SCHWETZ (*)

Se basant sur le fait que l'on trouve parfois des œufs de *S. hæmatobium* dans la bilharziose intestinale et des œufs de *S. mansoni* dans la bilharziose vésicale, plusieurs auteurs en déduisaient que les deux schistosomes sont interchangeables pour les deux bilharzioses. Mais dans une de nos études (1) nous avons démontré l'erroné de cette déduction un peu hâtive, en insistant sur la nécessité d'individualiser les foyers des bilharzioses et de les diviser en deux groupes : en foyers à bilharziose unique — intestinale ou vésicale — et en groupes de bilharziose mixte : intestinale et vésicale.

C'est ainsi que dans les divers foyers à bilharziose intestinale uniquement nous n'avons jamais trouvé un œuf de *S. hæmatobium* sur des milliers de selles examinées, pas plus qu'un seul œuf de *S. mansoni* dans un vaste foyer à uniquement bilharziose vésicale

(*) Séance du 13 janvier 1954.

de l'Uganda (*). Tandis que dans les divers foyers bilharziens mixtes du Katanga (Jadotville et Sakania) on trouve parfaitement bien des œufs de *S. hæmatobium* dans les selles et des œufs de *S. mansoni* dans les urines.

Mais, comme nous y avons déjà insisté, les œufs « étrangers » (*hæmatobium* dans les selles et *mansoni* dans les urines) sont dans la règle très rares (1 à 2) et associés aux œufs qu'on y trouve normalement.

Cela c'est la règle. Mais comme il n'existe pas de règle sans exceptions, nous avons pu la « confirmer » récemment par l'exception suivante.

* * *

La bilharziose intestinale est beaucoup plus répandue que la bilharziose vésicale, du moins au Congo Belge. C'est ainsi que dans toute la bordure orientale du Congo, depuis le Nord du lac Albert jusqu'à Albertville au lac Tanganika, nous n'avons pas vu de bilharziose vésicale. Le seul important foyer de bilharziose vésicale n'avait été vu précédemment que dans l'Uganda. Mais au Sud-Est d'Albertville ce sont, à part deux exceptions, des foyers bilharziens mixtes. Les deux exceptions sont : 1) Lubudi : foyer à bilharziose intestinale et 2) Kongolo : foyer de pratiquement — ou presque — uniquement de bilharziose vésicale, c'est-à-dire que la bilharziose intestinale n'y existe pas comme maladie autochtone, quoique en examinant systématiquement les selles des habitants en même temps que leurs urines on trouve de temps à autre et par-ci par-là un œuf ou deux également dans les selles : un œuf ou deux de *S. mansoni* et aussi, parfois... un œuf ou deux de *S. hæmatobium*.

Mais chez un garçon de 13 ans nous avons eu la surprise de trouver dans les urines d'assez nombreux œufs à éperon latéral sans un seul à éperon terminal. Les urines étaient claires et le garçon ne se plaignait de rien. Un examen répété des selles a fini par y découvrir un seul œuf de *S. mansoni*.

On remarquera par les microphotographies ci-jointes que ces œufs, dont 2 vivants et 2 dégénérés sont un peu différents des œufs de *S. mansoni* ordinaires et ressemblent un peu à ceux que l'on trouve chez les rongeurs sauvages (2) : très long éperon avec

(*) Nous croyons utile de signaler le cas instructif suivant. Dans le foyer grave de bilharziose intestinale du lac Albert, trois de nos aides noirs (sur cinq) ne tardèrent pas à contracter la bilharziose. Chez l'un d'eux, provenant de Stanleyville, nous avons trouvé parmi les œufs de *S. mansoni* quelques rares œufs à éperon terminal. Seulement l'aide en question avait été traité à Stanleyville pour la bilharziose locale, foyer, comme on le sait, très rare, si pas unique, à *S. intercalatum*, et les œufs à éperon terminal trouvés par nous appartenaient justement à cette schistosomiase.

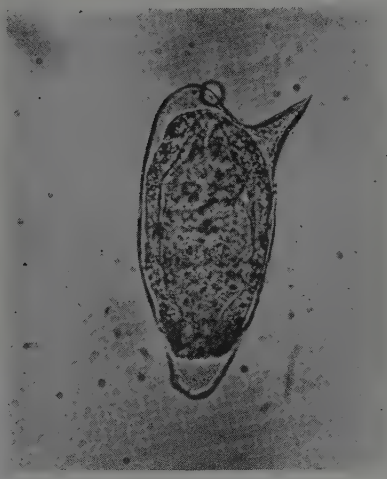


Fig. 1.

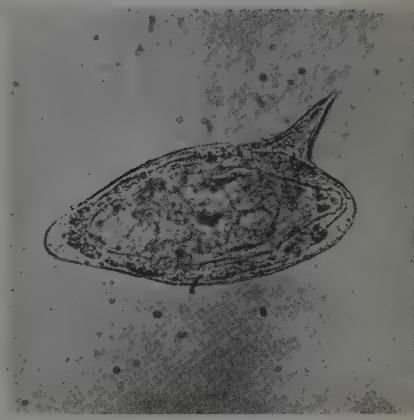


Fig. 2.

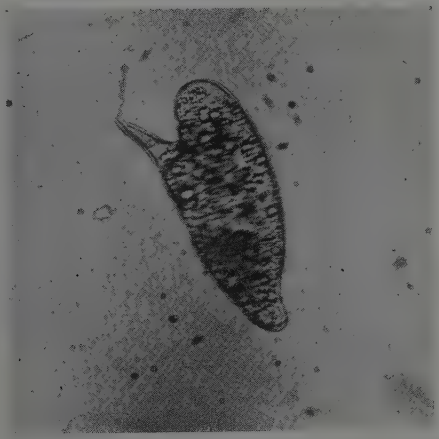


Fig. 3.

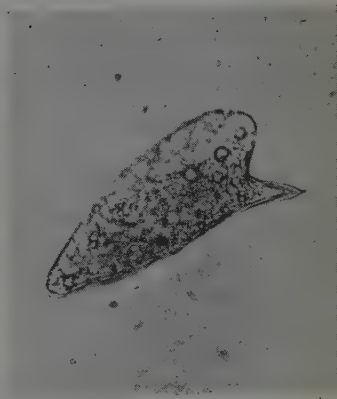


Fig. 4.

Œufs à éperon latéral trouvés dans les urines *(Gr. 340 diamètres).*

Fig. 1 et 2 : œufs vivants.
Fig. 3 et 4 : œufs dégénérés.

une encoche entre la base de l'éperon et le corps de l'œuf. Mais ces œufs atypiques sont caractéristiques pour les cas aberrants, anormaux, comme c'est le cas chez les rongeurs sauvages. Mais tandis que là il s'agit d'un hôte « anormal » — ou plutôt différent — ici il s'agit d'un milieu anormal : d'urines au lieu de selles.

Il s'agit en résumé d'un très rare cas anormal qui mérite d'être signalé mais dont il ne faut tirer aucune autre conclusion que celle que nous avons citée plus haut, à savoir qu'il n'y a pas de règle sans exceptions ...

(*Laboratoire de Parasitologie de l'Université de Bruxelles*).

Bibliographie

1. Schwetz (J.). — Sur le problème actuel des bilharzioses humaines au Congo-Belge. *Bull. Soc. Path. exotique*, 44, 195.
2. Schwetz (J.). — On a new schistosome of wild rodents found in the Belgian Congo, *S. mansoni var. rodentorum*, var. nova. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2, June 1953, 47).

SUR L'ACTION ANTHELMINTHIQUE DES DÉRIVÉS DE L'ÉTHYLÈNE-DIAMINE ET DE LA PIPÉRAZINE

Par Robert DESCHIENS, Maurice POIRIER et L. LAMY (*)

Les propriétés anthelminthiques de la pipérazine et de ses dérivés offrent, actuellement, des applications thérapeutiques précises. On sait que le *diéthyl-carbamyl-1 méthyl-4 pipérazine* constitue une médication très active dans les filarioses, d'une part, et, d'autre part, dans l'ascaridiose, ainsi que l'ont vérifié cliniquement R. Hewitt (1947), puis H. Galliard et R. Mille (1949) (1).

En ce qui concerne la pipérazine elle-même, E. Roman et J. Coisnard, ont appliqué avec succès, à une série de malades atteints d'oxyurose, les propriétés anthelminthiques de cette piridine et Cl. Fayard (**), en 1950, a exposé son action favorable dans l'ascaridiose humaine (***). Ultérieurement, G. Mouriquand,

(*) Séance du 9 décembre 1953.
(**) *Thèse de Doctorat en Médecine* (dactylographie), Paris, 1950.
(***) La thèse de Claude Fayard rassemble près de 2.000 cas d'ascaridiose traités par la pipérazine et observés par MM. les docteurs Cousin (Petit-Quevilly), Dailly (Rouen), Delaporte (Rouen), Dordain (Rouen), Doussot (Bihorel-lès-Rouen), Geffroy (Rouen), Guillard (Rouen), Jarrier (Bihorel-lès-Rouen), Sanson (Rouen) et par lui-même.

E. Roman et J. Coisnard (2) ont apporté 19 observations de cas d'oxyurose, chez l'enfant, qui ont pleinement bénéficié de l'action anthelminthique de l'hydrate de pipérazine. La posologie adoptée par ces auteurs, chez l'enfant, est de 0 g. 10 d'hydrate de pipérazine par année d'âge et par jour, en 3 prises; la cure est de 7 jours; après un repos de 7 jours, il est fait une deuxième cure identique à la première. La médication est toujours bien tolérée (*).

Nous avons nous-mêmes utilisé l'hydrate de pipérazine dans le traitement de l'oxyurose et nous rapportons, dans la présente note, 13 cas d'infestation de l'homme (enfants et adultes) par *Entorobius vermicularis* dans lesquels des résultats thérapeutiques excellents ont été obtenus.

Avant de présenter le résumé de ces 13 observations, nous voudrions, ici, rappeler — notion précisée par l'un de nous en 1949 (3) — que le groupe chimique des dérivés de l'éthylène-diamine et de la pipérazine offre des propriétés anthelminthiques polyvalentes s'étendant à de nombreux Nématodes de l'appareil digestif ou du système lymphatique, et, en particulier, aux Oxyuridés de la souris et de l'homme, à *Ascaris lombricoides*, à *Wuchereria bancrofti* et à *Loa loa*.

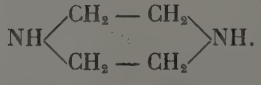
La pipérazine et ses dérivés se relient, chimiquement, à l'éthylène-diamine ($NH^2 — CH^2 — CH^2 — NH^2$) et à ses dérivés; l'éthylène-diamine, corps de la série acyclique, donne, par cyclisation et élimination de 2 H, la pipérazine.

Les formules de ces différents corps, que nous donnons ci-après, montrent leur filiation et leurs analogies chimiques et, en particulier, la présence dans leurs molécules de fonctions aminées :

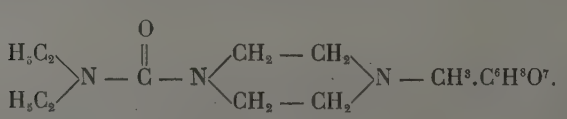
Ethylène-diamine :

$$NH_2 — CH_2 — CH_2 — NH_2.$$

Pipérazine :



Diéthyl-carbamyl-1 méthyl-4 pipérazine :



(*) R. White et O. Standen dans 31 observations d'oxyurose de l'enfant traité par la Pipérazine obtiennent 97 o/o de guérisons cliniques (5).

Nous avons déjà fait remarquer que la présence d'une, ou, généralement, de plusieurs fonctions aminées était fréquemment rencontrée dans la molécule des anthelminthiques ; il en est ainsi des dérivés du triphénylméthane, de la phénothiazine, des désoxybenzoïnes de l'éthylène-diamine et de la pipérazine.

C'est entre 1942 et 1947 que nous avons étudié avec E. Fourneau, A. Funke, M. Coisnard et R. Mehrez les propriétés anthelminthiques des dérivés de l'éthylène-diamine et de la pipérazine dans notre laboratoire, en appliquant une épreuve anthelminthique, maintenant classique et qui a, d'ailleurs, été utilisée pour l'étude de très nombreux anthelminthiques et, singulièrement, pour celle des dérivés du triphénylméthane et de la phénothiazine (4). Ce test comporte 3 épreuves : 1° l'action *in vitro* d'une solution ou d'une émulsion de produit à essayer, dans l'eau distillée, à pH 7, sur une coproculture de *Rhabditis macrocerca* (Kreis et Faust, 1933), Rhabditidé saprophyte isolé des selles de lapin de garenne et dont la résistance aux anthelminthiques, en général, constitue une épreuve pilote ; 2° l'action *in vivo* sur deux Oxyuridés de la souris, *Syphacia obvelata* (Rudolphi, 1802) et *Aspicularis tetraptera* (Nitzsche, 1821) très fréquemment rencontrés dans les élevages et réagissant d'une façon sensiblement égale du point de vue pharmacodynamique. Pour cette deuxième épreuve, la technique utilisée consiste en une injection intestinale, quotidienne, de 0 cm³ 75, pour une souris de 20 g., d'une solution ou d'une suspension dans l'eau distillée du produit considéré, pendant *n* jours consécutifs ; *n* étant variable avec l'espèce parasite et la nature de la médication ; 3° l'épreuve *in vivo* sur *Hymenolepsis nana*, var. *fraterna* (von Siebold, 1852) de la souris dans les mêmes conditions que l'épreuve n° 2 (*).

Ces épreuves peuvent être complétées par des essais sur les Nématodes ou sur les Cestodes du lapin.

Notre confrère M. Coisnard a précisé, dans notre laboratoire, les résultats de l'action de la pipérazine sur *R. macrocerca* (*in vitro*) et sur les oxyures de la souris (*in vivo*). Celles qui sont relatives à l'action de l'éthylène-diamine ont été exposées dans la thèse de doctorat en médecine de notre collaborateur R. Mehrez (Paris, 1947).

*
* *

(*) La première constatation clinique de l'activité de la pipérazine dans l'oxyurose, connue de nous, a été faite par notre collègue P. Giroud. Celui-ci, en 1942, a observé, chez un malade à qui la pipérazine était prescrite à titre de médication générale et qui, par surcroît était atteint d'oxyurose, la guérison clinique et parasitologique de son oxyurose. C'est à partir de cette observation que nous avons commencé l'étude de l'action anthelminthique de l'éthylène-diamine et de la pipérazine.

Ces remarques étant faites, nous donnons, ci-après, les résultats confirmatifs de ceux rapportés par MM. Mouriquand, Roman et Coisnard que nous avons obtenus dans l'oxyurose de l'homme, en utilisant la pipérazine (*).

La posologie prescrite a été de 0 g. 10 à 0 g. 20, chez l'enfant, et de 0 g. 40 chez l'adulte.

Le traitement a été appliqué pendant 8 jours consécutifs, après un intervalle de repos d'une semaine, une seconde cure, identique à la première, a été faite. Il a été noté, chez 9 enfants de 5 à 12 ans, la disparition des troubles cliniques d'oxyurose et les contrôles parasitologiques ont montré la disparition des femelles et des œufs.

Chez 4 adultes, des résultats semblables à ceux notés chez les enfants ont été constatés.

Tous ces malades ont été revus un mois après la fin du traitement et nous avons constaté que la déparasitation était maintenue.

Nous concluons donc dans le même sens que les auteurs précités et nous considérons, comme eux, que la pipérazine est un anthelminthique pratique, non toxique, à recommander, en particulier, chez l'enfant.

Institut Pasteur
Service de Parasitologie.

Bibliographie

(1) Galliard (H.) et Mille (R.). — Un nouveau médicament antifilarien : le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine expérimenté à Tahiti. *Bull. Acad. Médecine*, 1949, **133**, 83-84.

(2) Mouriquand (G.), Roman (E.) et Coisnard (J.). — Essai de traitement de l'oxyurose par la pipérazine. *J. Méd. de Lyon*, 1951, 32e année, n° 748, 189-195,

(3) Deschiens (R.). — A propos de la chimiothérapie des filarioses à *W. bancrofti* et à *L. loa* par les dérivés de la pipérazine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, **42**, 322-323.

(4) Deschiens (R.). — Les propriétés anthelminthiques des dérivés du triphénylméthane. *C. R. Acad. Sciences*, 1943, **217**, 513-515.

(5) White (R. H.) et Standen (O.). — Piperazine in the treatment of the adworns in children. *British Med. J.*, 1953, **2**, 755.

(*) Pipérazine Midy.

NOUVELLES OBSERVATIONS DE FILARIOSE LYMPHATIQUE A *W. MALAYI* CHEZ DES RAPATRIÉS D'INDOCHINE

Par R. CROSNIER, A. DARBON, P. MORAS et L. LAURENS (*)

Les observations que nous rapportons brièvement ne font que confirmer très simplement l'autonomie et l'individualité de ce syndrome nouveau décrit par FRIESS et PIERROU (1) et dû à l'infestation par *W. Malayi*.

Le syndrome intégral est caractérisé cliniquement, on le sait, par des adénopathies superficielles, l'éosinophilie sanguine et une bronchite asthmatiforme.

Rappelons qu'une étude très méthodique de 75 observations de soldats rapatriés d'Indochine et présentant cette symptomatologie a fait l'objet de la thèse inaugurale de SEGALEN (2). COIRAULT (3) à Oran, a signalé également cette forme très particulière d'éosinophilie tropicale. J. JALET (4), par ailleurs, a très finement analysé le syndrome radiologique qui donne généralement lieu à 4 groupes d'images :

— surcharge hilaire avec diffusion tramaire, taches isolées ou disséminées sur un fond réticulé, adénopathies hilo-médiastinales, processus scissuraux ou pleuraux réactionnels.

La régression de ces images est la règle, plus ou moins lente ou rapide, suivant le temps d'évolution de la parasitose et le moment où intervient la thérapeutique anti-filarienne.

OBSERVATION 1. — J. ANDRÉ, 26 ans, Caporal Chef, 2 séjours en E. O. (44 mois).

Antécédents : Σ contractée en 1950, traitement régulier en cours. Amibiase (1re atteinte en 1947).

Hospitalisé le 22-5-53, un mois après rapatriement.

A. — Syndrome d'endocardite infectieuse abactérienne, avec souffle diastolique de la base et signes de décompensation cardiaque.

Excellente réaction aux antibiotiques et au traitement approprié.

B. — a) *Micropolyadénopathie généralisée (adénopathie axillaire plus importante) ;*

b) *Biopsie ganglionnaire (12-6-53) nombreuses microfilaires après centrifugation du liquide physiologique (F. malayi) ;*

(*) Séance du 13 janvier 1954.

c) *Aspect histologique de ganglion filarien* (congestion des sinus, hyperplasie des centres clairs, aspect granulomateux pseudo-hodgkinien, infiltrat plasmocytaire et éosinophilique, fragments de micro-filaires).

22-5 : G. B. : *19.600* (*53 Eosinophiles*, 33 Neutro, 11 Lympho, 3 Mono).

4-6 : G. B. : *21.800* (*59 éosinophiles*).

1er Traitement à la Notézine 15-6 → 24-6	17-6 : G. B. . . .	*17.200*	*47 o/o éosinophiles*
	29-6 : G. B	*13.400*	*45 o/o éosinophiles*
2e Traitement 4-7 → 13-7	15-7 : G. B. . . .	*15.200*	*20 o/o éosinophiles*
	Sort le 25-7.		

Réhospitalisé le 24-8.

A. — Pas d'évolutivité de L'E. I. Cardiopathie bien compensée.

B. — *Persistance d'une micro-adénopathie fruste.*

27-8 : G. B. : 9.200 (Eosino 13, Poly N 36, Lympho 42, Mono 9).

Conclusion : Guérison apparente, parasitologie fécale par ailleurs toujours négative.

Observation 2. — A. Ben Djillali, 27 ans, 2 séjours en Indochine.

Antécédents : Paludisme. Rapatrié pour *Hodgkin* (après séjour à Haïphong). Hospitalisé le 1er avril 1953.

A. — Côlite méta-amibienne et syndrome clinique et radiologique d'ulcus bulbaire (traitement approprié).

B. — Adénopathies axillaires bilatérales. *La biopsie ganglionnaire infirme le diagnostic de maladie de Hodgkin et confirme la présence de microfilaires* (*F. malayi*).

Traité par deux cures classiques de Notézine.

A l'arrivée : G. B. : *22.800* (*60 Eosino*, 23 Poly neutro, 15 Lympho et 2 Monocytes).

Successivement :

12-5 : G. B. : *11.800* (*Eosinophiles 26*).

9-6 : G. B. : *7.400* (*Eosinophiles 16*).

27-7 : G. B. : *12.000* (*Eosinophiles 3*).

La régression des adénopathies étant acquise, le sujet est dirigé sur son pays d'origine pour hospitalisation à l'Hôpital de Casablanca.

Observation 3. — J. Maurice, 27 ans, 1 séjour en E. O. de 39 mois.

a) Hospitalisé d'abord à l'hôpital Villemin.

Le 5-5-1953 : Amaigrissement, *adénopathies inguinales.*

La parasitologie fécale montre : *Ent. Dysenteriæ*, kystes dysentériques, œufs de trichocéphales, kystes de *Lamblias*.

Traitement au Bémarsal.

G. B. 12.800, *64 o/o éosino*, puis G. B. 6.130, *64 o/o éosino*.

b) Réhospitalisé, le *syndrome spécifique se complète*.

Le 5-8-53 : *Persistance des adénopathies*.

Toux quinteuse, matinale et nocturne.

Opacité de faible tonalité aux deux bases (Löffler ?).

Eosinophilie dans les crachats importante.

c) Hospitalisé au Val-de-Grâce le 17-8-53.

Asthénie. *Toux nocturne*.

Micro-adénopathies inguinales, axillaires, cervicales.

Présence de micro-filaires (F. malayi) à la biopsie ganglionnaire.

Histologiquement, image d'adénite inflammatoire chronique avec fibrose et réticulose importantes.

			Neutro	*Eosino*	*Lympho*	*Monocyte*
1re Cure de Notézine 20-8 → 29-8	26-8 : G. B. . .	*13.800*	10	*55*	30	5
	31-8 : G. B. . .	*9.200*	14	*50*	35	1
2e Cure de Notézine 9-9 → 18-9	17-9 : G. B. . .	*8.800*		*24*		

Sort le 24-9. Revient le 13-10. *Persistance de quelques adénopathies*.

3e Cure de Notézine 14-10 → 23-10	22-10 : G. B. . . .	*7.000* *Eosino : 8*
Après convalescence	30-10 : G. B. . . .	*13.400* *Eosino : 40*

Sort le 5-11-53. A revoir.

Observation 4. — W. Walter, 32 ans (Séjour de 15 mois en E. O.).

Rapatrié en octobre 1953 d'Indochine pour cholécystite chronique, avec poussées ictériques fébriles, ayant justifié l'hospitalisation sur place.

En outre, éosinophilie à 73 o/o avec hyperleucocytose et infiltrat labile du champ pulmonaire moyen droit.

Hospitalisé le 30-10-53.

Adénopathies volumineuses généralisées, à prédominance axillaire gauche.

Biopsie ganglionnaire :

a) *Présence de F. malayi*.

b) *Histologiquement : hyperplasie lymphoïde et réticulaire, avec infiltrat plasmocytaire et éosinophile sous-capsulaire*.

5 novembre : G. B. : *36.000* (Neutro 9, *Eosino 70*, Lympho 14, Mono 7).

Traité par deux cures de Notézine (régression des adénopathies, mais non disparues).

17 novembre : *Éosino* : 50 o/o.

4 décembre : G. B. : *11.600*, *Éosino : 5 o/o.*

11 décembre : G. B. : *4.000*, Eosino : 0 o/o (neutro : 66 ; lympho : 32 ; mono : 2).

Sorti le 30 décembre 1953.

En Résumé

Obs. I. — J. André. Bon résultat thérapeutique (clinique et biologique)	Avant traitement . .	G. B.	*21.800*	Eosino	*59 o/o*
	en fin d'hospitalisation .	G. B.	*9 200*	Eosino	*13 o/o*
Obs. II. — A. Ben Djellali. Bon résultat thérapeutique.	Avant traitement . .	G. B.	*22.800*	Eosino	*60 o/o*
	en fin d'hospitalisation .	G. B.	*12.000*	Eosino	*3 o/o*
Obs. III. — J. Maurice. Résultat thérapeutique quelconque.	Avant traitement . .	G. B.	*12.800*	Eosino	*64 o/o*
	après 3e cure.	G. B.	*7 000*	Eosino	*9 o/o*
	puis . . .	G. B.	*13.400*	Eosino	*40 o/o*
Obs. IV. — W. Walter. Résultat clinique satisfaisant, biologique excellent.	Avant traitement . .	G. B.	*36.000*	Eosino	*70 o/o*
	en fin d'hospitalisation .	G. B.	*4.000*	Eosino	*0 o/o*

On notera simplement qu'un seul de nos 4 malades a présenté un syndrome asthmatiforme. Seuls l'éosinophilie, les adénopathies et le séjour en E. O. ont orienté le diagnostic vers une parasitose par *W. malayi*. Deux sujets ont accusé un syndrome d'infiltrat pulmonaire labile. Chez un autre, le diagnostic initial de lymphogranulomatose maligne a été infirmé.

Dans l'ensemble, les résultats thérapeutiques, comme il est précisé ci-dessus, sont satisfaisants. Peut-être faut-il, pour expliquer la reprise de l'éosinophilie chez le malade J. (Obs. 3), faire état d'une parasitose intestinale associée plus évidente chez lui que chez les autres, malgré un traitement conjoint approprié et apparemment efficace (lambliase, amibiase, trichocéphalose).

La Notézine, associée généralement aux anti-histaminiques, a été utilisée au rythme de 2 ou 3 cures, de 10 jours chacune avec la posologie usuelle.

Il est bien évident que de tels malades doivent être revus périodiquement, tant pour un contrôle clinique qu'un contrôle hématologique et parasitologique, car, comme pour la Filariose Bancrofti, il importe de discriminer l'effet thérapeutique de blanchiement et celui de stérilisation vraie.

Tenant compte de divers facteurs et des faits expérimentaux

apportés par Deschiens, Poirier et Lamy (5) et (6) d'une part, Galliard et ses collaborateurs (7) d'autre part, il nous paraît qu'un traitement intercalaire (dans l'intervalle des cures de Notézine) par Novarsenobenzol ou Cortisone serait à tenter et à étudier sur le plan clinique.

Ces quelques observations ne peuvent que démontrer, l'originalité et l'importance du remarquable travail de Friess et Pierrou. C'est, à coup sûr, le point de départ d'un très utile démembrement de l'éosinophilie essentielle, dite tropicale, encore que cette découverte n'apporte qu'une solution sans doute partielle à un problème probablement plus vaste.

Hôpital Militaire du Val-de-Grâce à Paris.

Bibliographie

(1) Friess (J.), Pierrou (M.) et Segalen (J.). — De certaines formes cliniques de la filariose lymphatique (*W. malayi*) ; relations avec les éosinophilies tropicales. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 1037.
(2) Segalen (J.). — Thèse de doctorat, Alger, 1953.
(3) Coirault, Loubignac et Schauffer. — Soc. Méd. d'Oranie, 16 mai 1953.
(4) Janet (J.). — *Journal de Radiologie et Electrologie*, juillet 1953.
(5) Deschiens (R.) et Mauze (J.). — Action de la Cortisone dans l'éosinophilie tropicale et dans les éosinophilies parasitaires. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 214 ; *Bull. Ac. Médecine*, 1953, **137**, 110.
(6) Deschiens (R.), Lamy (L.) et Estival. — *Bull. Ac. Méd.*, 1953, **137**, 306.
Deschiens (R.), Poirier (M.) et Lamy (L.). — Diversité des réponses des éosinophilies aux hormones cortico-surrénale et corticotrope en fonction de leur étiologie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 716.
(7) Galliard (H.), Lapierre, Larivière et Berdonneau. — *Presse Médicale*, 1953, **61**, 1205.

DÉPLACEMENTS DES ANOPHÈLES CONSÉCUTIFS AUX TRAITEMENTS LARVICIDES

Par E. ROUBAUD et C. TOUMANOFF (*)

Les mesures d'éradication anophélienne réalisées depuis quelques années en Corse par les procédés modernes de destruction, à l'image des vastes opérations d'assainissement entreprises à partir

(*) Séance du 9 décembre 1954.

de 1946 en Sardaigne, ont fait ressortir un fait particulier sur lequel il ne nous paraît pas inutile d'appeler l'attention.

En contre-partie d'une réduction anophélienne intense dans les plaines et les vallées, il apparaît qu'une sorte de déplacement de l'*Anopheles maculipennis*, le principal vecteur palustre des régions basses, pourrait s'être manifestée vers les régions montagneuses. Des observations effectuées sur place par l'un de nous (C. Toumanoff), il ressort que dans des stations d'altitude plus ou moins élevée où, en 1947, l'*A. bifurcatus* était à peu près seul rencontré, on constate maintenant la dominance du *maculipennis*, seul ou associé à d'autres espèces anophéliennes. Alors que sa fréquence a fortement diminué dans les plaines, le grand vecteur palustre régional paraît avoir déplacé ses peuplements vers la montagne. Cette constatation, objectivement relevée par les autorités diverses chargées de l'assainissement, pose sous un jour nouveau le problème antipaludique en Corse.

Alors que, depuis toujours, la montagne y apparaissait comme le refuge idéal des populations impaludées, on peut se demander s'il n'y a pas lieu désormais de redouter des contaminations nouvelles dans les zones d'altitude. En certaines stations des épidémies ont dû être combattues depuis 1947.

Il n'est pas sans intérêt d'examiner les raisons possibles de cette colonisation intempestive des hauteurs par l'anophèle en question.

La présence des représentants de l'espèce *maculipennis* (*s. lato*) dans les hautes régions de la Corse n'est certes pas nouvelle. Presque tous les observateurs qui se sont succédé depuis Laveran, ont fait connaître l'existence de larves ou d'adultes, parfois nombreux, dans différentes stations ou vallées plus ou moins élevées (*). Mais, par rapport aux grandes régions classiques de la plaine qui ont fait surtout l'objet des mesures de lutte anti-anophélienne où la densité, actuellement constatée, des peuplements de *maculipennis* est devenue très faible, celle qui s'observe dans maintes stations montagneuses apparaît frappante.

Elle semble incontestablement avoir progressé de façon sensible, depuis la mise en train des opérations larvicides, si l'on en juge d'après les résultats des observations diverses effectuées à partir de 1947. C'est d'ailleurs l'opinion générale exprimée par les populations locales. En août 1947, avant le commencement des opérations, l'un de nous (C. Toumanoff) effectuant des prospections vers 500 m. d'altitude, n'avait pu déceler l'existence d'aucun anophèle de ce groupe et, vers la fin de la saison, en octobre-novembre, où l'on a d'ailleurs peu de chances de rencontrer le moustique,

(*) En particulier, M. Léger, Ed. et Et. Sergent, H. Galliard et J. Sautet.

il n'en avait, avec J. Rageau, observé que de rares représentants en petite et moyenne altitude (200-500 m.).

Les observations faites pendant l'été et l'automne de 1949 (J. Adam) n'ont décelé le *maculipennis* en montagne que rarement et pas au-delà de 300 m. d'altitude (Jaujou, Camain, Adam, Rapport 1950).

Après deux années d'opérations bien réussies, à la fois imagocides et antilarvaires, le Rapport publié en 1951 sur les enquêtes effectuées en 1950 (C. Jaujou, L. Michel et J. Hamon) précise que si les contrôles de *A. maculipennis* sont le plus souvent négatifs dans les régions traitées de plaine, le moustique est, par contre, *couramment rencontré* dans les zones montagneuses jusqu'à 620 m. d'altitude. L'abondance du moustique y a même nécessité la mise en train de mesures de destruction, dans différentes localités.

Durant l'été de 1953, des larves de *maculipennis* sont détectées par C. Toumanoff à Corte (500 m.), Cervione (325 m.), Lavatoggio (491 m.) et au-delà. Dans cette dernière station, sur 131 larves d'anophèles recueillies, 81 appartiennent à cette espèce. Un imago ♂ de *labranchiæ* put être également décelé.

La persistance du *maculipennis* et sa relative abondance en région montagneuse, par rapport aux régions traitées de plaine où le moustique s'est raréfié à l'extrême, laissent ainsi apparaître les stations montagneuses, de faible et moyenne altitude, comme des stations de refuge pour les Anophèles épargnées par les opérations massives de destruction, effectuées dans les zones basses.

Il existe, selon toute apparence, un lien entre les opérations anti-anophéliennes effectuées dans les plaines et cette intensification de la colonisation des hauteurs avoisinantes, par l'Anophèle. La mise en œuvre des mesures de destruction a débuté en 1948, dans les zones basses les plus impaludées, par des pulvérisations murales imagocides au DDT ou à l'Octaklor, qui furent associées à des traitements antilarvaires dont l'importance, variable selon les années, a été progressivement croissante. Ces traitements comportèrent l'emploi de solutions de DDT à 5 o/o dans le mazout, épandues tantôt par pulvérisations, tantôt par mazoutage plus ou moins automatique et continu.

Des deux catégories de mesures destructives utilisées : traitements domiciliaires imagocides ou mazoutages des surfaces d'eau, laquelle peut être rendue responsable de déplacements anophéliens possibles vers les hauteurs?

Si les pulvérisations murales dirigées contre les ailés peuvent, ainsi qu'il a été constaté par divers observateurs, exercer une certaine action répulsive sur les anophèles et les écarter des locaux fraîchement traités, cet effet répulsif apparaît, à vrai dire, incons-

tant et purement local. On ne saurait penser qu'il puisse à lui seul entraîner le déplacement à distance d'une partie notable de la faune anophélienne. Ce serait alors un véritable « instinct providentiel » qui devrait intervenir pour éloigner les ailés des collectivités devenues dangereuses pour eux et leur faire rechercher des zones plus salubres.

Il n'en va pas de même pour les traitements à base de pétrolages et mazoutages effectués sur les eaux de développement. Les épandages d'huiles larvicides, servant ou non de solvants aux Insecticides synthétiques, ont pour premier effet de souiller et de dénaturer les surfaces d'eau traitées. Par là-même leur action est double. Elle s'exerce à la fois sur les divers stades évolutifs des Culicides et aussi sur les Imagos, tout au moins sur les *femelles pondeuses*. C'est là le fait important, généralement méconnu, dans la question qui nous occupe et sur lequel il convient ici d'insister.

Le tropisme normal de ponte qui porte les femelles aptes à déposer des œufs, à rechercher des eaux de gîte d'une qualité élective, correspondant à un optimum d'attraction, se trouve faussé par l'intervention de la nappe d'huile larvicide surnageante. Ces eaux ne sont plus attirantes mais *répulsives* pour les femelles pondeuses qui doivent *obligatoirement* (*), pour pouvoir évacuer impunément leur ponte, se transporter en dehors des surfaces traitées jusqu'à ce qu'elles aient rencontré des gîtes plus favorables, c'est-à-dire non souillés par les produits déversés et propres à les attirer. Les déplacements des moustiques, au moins des femelles, seront naturellement conditionnés dans leur importance et leur étendue possible, par l'extension relative des mesures larvicides mises en œuvre.

Or, en Corse, nous voyons que l'intensification de ces mesures a été progressivement en augmentant d'année en année. Au début des opérations, en 1948, les mazoutages antilarvaires furent d'abord limités à la périphérie des agglomérations les plus importantes. En 1949 et 1950 on s'est efforcé de les étendre sur la totalité des secteurs où était développé le traitement imagocide. En 1952 même, tandis que ce dernier avait été suspendu en raison de la raréfaction extrême des Anophèles dans les locaux habités, la lutte ne fut poursuivie que par les mazoutages au DDT antilarves, qui furent seuls maintenus. En 1953 les deux méthodes furent reprises. Parallèlement à l'importance relative donnée aux traitements antilarvaires des gîtes de plaine, nous voyons se développer,

(*) Lorsque la nappe d'hydrocarbure répandue est récente, toute femelle apte à pondre venant se poser à son contact sera vouée à la destruction. L'action répulsive exercée sur les femelles par les surfaces d'eau traitées est certainement beaucoup plus active que celle des surfaces murales dans la lutte imagocide.

progressivement, des peuplements de l'*A. maculipennis* dans les régions de basse et moyenne altitude limitrophes. Il y a tout lieu de penser à une liaison directe entre les deux faits.

Ainsi, dans l'appréciation des résultats obtenus au cours des campagnes d'assainissement par les méthodes chimiques larvicides, il apparaît important de ne pas considérer seulement les effets sur les stades de développement ; il convient aussi d'envisager leur incidence sur la population anophélienne ailée elle-même. Les perturbations apportées aux eaux normales des gîtes entraînent par voie de conséquence des déplacements anormaux des femelles pondeuses, leur dispersion plus ou moins étendue en dehors des zones traitées, avec, par voie de conséquence, la création de lieux de ponte ignorés, difficilement accessibles, qui pourront pendant longtemps échapper aux investigations. C'est d'ailleurs en grande partie pour obvier à cet inconvénient grave des huiles larvicides dénaturant l'eau des gîtes que l'un de nous (Roubaud, 1920, 1927) a introduit dans la technique antilarves les poudres insolubles ne souillant pas les eaux. Les traitements bien effectués au Trioxyméthylène, au Vert de Paris, à l'Orpiment, etc., n'exercent pas d'effet répulsif sur les femelles pondeuses et ne provoquent pas leur migration. Les gîtes ainsi traités continuent a absorber les pontes des femelles qui stationnent à proximité et la formation de lieux de développement ignorés ou inaccessibles n'est pas à craindre.

Si l'on considère, d'après les Rapports qui nous sont parvenus, les opérations antipaludiques effectuées en Sardaigne, on voit que des inconvénients analogues à ceux que nous signalons pour la Corse, ont dû également résulter de l'application systématique de traitements larvicides à base de DDT en solutions pétrolées. Une dispersion inattendue des anophèles ailés a été, en effet, constatée dans les zones traitées, avec une large efficacité, par les produits larvicides. C'est ainsi que le Rapport de mai 1948 à l'E. R. L. A. A. S. signale que des imagos d'*A. maculipennis* ont été capturés dans 69 secteurs, dont 47 étaient vides de larves. Des anophèles ailés étaient présents dans 13 secteurs où aucune larve n'avait été rencontrée depuis un mois et davantage. Parfois même des districts reconnus positifs pour les larves de *claviger* et d'*algeriensis* manifestèrent la présence des imagos de *labranchiæ*. Les observateurs en ont conclu que, dans ces différentes stations, des foyers de développement larvaire de l'espèce *maculipennis* devaient exister qui avaient échappé à l'attention des prospecteurs. Le fait est bien vraisemblable ; il nous apparaît lié, ainsi que la dispersion étendue des imagos, aux perturbations engendrées par les traitements larvicides qui ont écarté les femelles de leurs stations habituelles de

ponte. Il faut y voir aussi, sans nul doute, l'origine de cette curieuse persistance d'un anophélisme résiduel en Sardaigne, dans la vallée méridionale du Geremeas sur laquelle H. Trapido et Th. H. G. Aitken (1953) ont appelé l'attention. Il est permis de penser que, dans cette région, le *labranchiæ* d'abord repoussé de ses gîtes de développement, à la suite des opérations larvicides, a réussi à se maintenir en peuplements faibles et dispersés dans des stations inaccessibles, qui ont échappé aux prospecteurs. Lorsque les mesures de lutte ont pris fin, l'Anophèle a peu à peu fait retour à ses anciens foyers ; mais il les a trouvés désormais envahis par une population concurrente, celle de l'*hispaniola* qui, dans l'intervalle, s'est étendue dans la « place vide » créée par l'éloignement du premier occupant. Sous l'effet de cette concurrence limitatrice, les peuplements nouveaux de *labranchiæ*, réintégrés dans les gîtes anciens, se trouvent actuellement freinés. Il en résulte que, pour le moment, le dangereux anophèle ne se maintient plus que d'une façon « résiduelle », malgré la cessation complète des mesures de réduction, qui, par ailleurs, n'ont pas réussi à faire totalement disparaître de l'île le vecteur redoutable. Il n'est pas du tout certain qu'il en sera de même par la suite.

En résumé, on voit que les opérations larvicides qui mettent en œuvre des traitements susceptibles de nuire aux eaux de développement, ne doivent pas être appréciées seulement pour leurs effets antilarvaires ; elles sont également susceptibles d'intéresser directement les populations imaginales, en provoquant, chez les moustiques ailés eux-mêmes, des réactions de dispersion ou de déplacement dont il est toujours important de tenir compte, dans la pratique de l'assainissement d'une région.

Bibliographie

Roubaud (E.). — *C. R. Acad. Sc.*, 21 juin 1920, **170**, 1521.
— *Ibid.*, **171**, 51.
— L'emploi des poudres larvicides légères dans la lutte contre les moustiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 14 août 1926, **19**, 287.
E. R. L. A. A. S. — Rapporto Mensile Mai 1948. Ente Regionale per la Lotta Anti Anofelina in Sardegna.
Jaujou (C.) et Toumanoff (C.). — Compte rendu d'un sondage malariologique effectué en Corse (16-30 août 1947). *Bull. Inst. Nat. Hyg.*, juillet-sept., 1948, 3, 468-481.
Toumanoff (C.) et Rageau (J.). — Rapport sur l'enquête malariologique effectuée en Corse (15 oct.-15 nov. 1947). *Bull. Inst. Nat. Hyg.*, 1948, 3.

JAUJOU (C.), CAMAIN (R.) et ADAM (J. P.). — Rapport sur l'activité du Service antipaludique en 1949. Conseil Général de la Corse, février 1950.

JAUJOU (C.), MICHEL (L.) et HAMON (J.). — Rapport sur l'activité du Service antipaludique en 1950. Conseil Général de la Corse, mai 1951.

TRAPIDO (H.) et AITKEN (TH. H. G.). — Study of a residual Population of *Anopheles L. labranchiæ* Falleroni in the Geremeas Valley, Sardinia. *Amer. Jl. Trop. med. Hyg.*, juillet 1953, 2, n° 4, 658-676.

BIOLOGIE DE *MUSCA SORBENS* ET ROLE VECTEUR PROBABLE DE CETTE ESPÈCE EN PATHOLOGIE HUMAINE AU MAROC

Par J. GAUD, J. LAURENT et P. FAURE *)

Parmi les espèces du genre *Musca* connues au Maroc, deux méritent, par leur comportement, l'épithète de domestiques. Ce sont *Musca domestica* L, représentée au Maroc par les formes *vicina* Macquart et *cuthbertsoni* Patton et *Musca sorbens* Wiedmann. Mais si ces deux espèces méritent autant l'une que l'autre le qualificatif de domestique, les rapports que chacune entretient avec l'homme sont de nature très différente. Nous pensons utile de rappeler ici ce que nous savons de ces différences parce qu'elles nous semblent avoir été jusqu'ici sous estimées et parce que des observations complémentaires sur le comportement de *M. sorbens*, moins connu que celui de *M. domestica*, paraissent d'un grand intérêt épidémiologique. Nous sommes en effet fondés à croire que le rôle vecteur de *M. sorbens*, partout où cette espèce coexiste avec *M. domestica*, joue un rôle épidémiologique plus important que cette dernière, tant dans la transmission des maladies oculaires que dans la transmission des infections intestinales. Il semble certain, d'autre part, que la plupart des procédés de lutte applicables contre *M. domestica* seraient inefficaces contre *M. sorbens*.

BIOLOGIE LARVAIRE

Des types très divers de milieux organiques artificiels ou naturels permettent l'accomplissement du cycle larvaire des deux espèces. Cependant, dans la nature, les femelles de chacune choisissent assez électivement leurs lieux de ponte.

(*) Séance du 13 janvier 1954.

M. domestica dépose surtout ses œufs sur les fumiers animaux, de bovidés et d'équidés tout particulièrement. Le développement larvaire optimum requiert une certaine humidité et, au Maroc tout au moins, *M. domestica* pullule mieux dans les fumiers abrités à l'intérieur des constructions, ou entassés en masse importante à l'extérieur, qu'elle ne le fait dans les déjections de bovidés éparses dans la nature. En ce qui concerne les déjections d'équidés ou d'ovidés, la protection contre la dessiccation par abri ou entassement du fumier est strictement nécessaire.

Musca sorbens dépose électivement ses œufs sur les excréments humains et, tout particulièrement, sur les excréments abandonnés isolément à l'air libre. La densité des larves, dans ces conditions, peut atteindre des chiffres peu croyables. Nous avons pu obtenir 200 mouches d'un unique excrément. Après l'homme, le porc semble l'espèce dont les déjections attirent le plus les femelles de *M. sorbens*.

Éclosions a partir d'excréments humains abandonnés a l'air libre

Musca domestica	26
Musca sorbens	476
Limnophora tonitrui	90
Myospila meditabunda	20

Biologie des imagos

En ce qui concerne les habitudes alimentaires, les deux espèces peuvent être nourries de matières très variées. Mais, là encore, les préférences électives sont très nettes. *M. domestica* est particulièrement attirée par les substances sucrées ; *M. sorbens* est particulièrement attirée par la viande, les plaies et les sécrétions pathologiques. Alors que *M. domestica* ne se pose qu'occasionnellement sur le corps humain, y reste peu de temps et ne manifeste aucune prédilection pour le visage, *M. sorbens* colle à la peau de façon insistante et s'agglutine en véritables grappes autour des yeux, des narines et des commissures buccales.

En ce qui concerne les lieux de station, *Musca domestica* pénètre volontiers dans les habitations humaines pendant la journée et y reste pendant la nuit, posée sur les plafonds, le haut des murs, ou tout objet haut suspendu. *Musca sorbens* pénètre peu dans les maisons. Elle n'y est pratiquement introduite que de jour et

passivement en quelque sorte, *portée par les individus* sur le visage ou les vêtements (dos surtout) desquels elle s'est posée. La proportion de *M. sorbens* dans une pièce dépend uniquement, au Maroc du moins, des allées et venues entre cette pièce et l'extérieur. Elle devient considérable, par exemple, dans les salles d'attentes des formations sanitaires rurales, à la fin d'une matinée de consultations. Mais *M. sorbens* ne reste pas dans les pièces où elle est ainsi introduite, ne se pose pas sur les murs, ne se prend pas aux papiers attrape-mouches. Ses lieux de repos semblent être les feuillages, à l'extérieur.

En somme, *M. domestica* est un parasite des demeures humaines, *M. sorbens* un ectoparasite de l'homme lui-même (*).

*
* *

De nombreuses observations complémentaires paraissent désirables sur la biologie de *M. sorbens*, en particulier sur les rythmes saisonniers d'activité de cette mouche dans les différents climats et régions, sur la durée de son cycle larvaire en fonction de la température. D'ores et déjà, il semble que *M. sorbens* ait, toutes choses égales d'ailleurs, un cycle larvaire plus court que celui de *M. domestica*. Il semble aussi, au Maroc du moins, que l'interruption hivernale de la reproduction soit plus longue et l'interruption estivale plus marquée pour *M. sorbens*, qu'elles ne le sont pour *M. domestica*. La densité absolue et la densité relative (par rapport à *M. domestica*) sont particulièrement difficiles à mesurer chez une espèce peu domestique et se prenant peu dans les pièges utilisés jusqu'ici.

Si compliquée soit l'observation, celle-ci paraît importante. L'avidité de *M. sorbens* pour les sécrétions conjonctivales met cette mouche dans les meilleures conditions pour être le vecteur des infections oculaires. Les aller et retour fréquents des femelles entre les excréments humains dont elles sont issues et où elles reviennent pondre et les commissures labiales humaines font penser le rôle de *M. sorbens* important dans la transmission des germes intestinaux et du virus poliomyélitique. A densité égale, le rôle pathogène de *M. sorbens* doit être très supérieur à celui de *M. domestica*.

Par ailleurs, le comportement peu domestique de *M. sorbens* rend peu probable la destruction de cette espèce par la méthode classique des pulvérisations murales d'insecticides à effet rémanent. L'heureux effet sur les conjonctivites aiguës de la lutte contre les

(*) Et de certains animaux, âne en particulier.

Mouches capturées en différents lieux du Maroc.

Points de capture	Régions (*)	*Musca sorbens*	*Musca domestica*	Autres mouches	Taux de *Musca sorbens*	
					Sur le total des mouches	Par rapport à *M. domestica*
Dans des pièces d'habitation	L., I., P.	125	1.231	8	10 o/o	10 o/o
Dans des salles de consultations rurales en service	L.	352	259	20	55 »	136 »
Sur des morceaux de viande	L., P.	161	989	324	11 »	16 »
Sur des dattes	P.	66	11	0	86 »	600 »
Sur vêtements de marocains	L., P.	206	97	2	68 »	212 »
Sur des visages d'enfants	L., I., P.	858	377	6	69 »	228 »
Sur des plaies	P.	197	132	0	60 »	149 »
Sur des excréments humains à l'air libre	L., P.	302	15	70	78 »	2.013 »
Dans des W.-C.	P.	0	35	2	0 »	0 »
Dans des étables	L., P.	6	119	2	4 »	5 »
Sur les yeux et plaies d'ânes	L., P.	283	134	0	67 »	211 »
Sur feuillages	L.	7	1	10	39 »	700 »
Totaux		2.563	3.400	444	40 o/o	75 o/o

(*) L = littorale ; I = intérieure ; P = présaharienne.

mouches entreprises dans certaines agglomérations du Sud marocain (1) est sans doute dû au fait que l'action insecticide avait été menée dans les cours et passages couverts autant que dans les habitations.

Qu'il s'agisse du rôle vecteur en pathologie humaine ou qu'il s'agisse des moyens de contrôle prophylactique, *M. sorbens* ne peut être confondue avec *M. domestica* sous l'appellation, exagérément compréhensive, de « mouches domestiques ».

Institut d'Hygiène du Maroc, Rabat.

Bibliographie

(1) Gaud (J.) et Faure (P.). — Effet de la lutte antimouches sur l'incidence des maladies oculaires dans le Sud Marocain. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 446.

RECHERCHES SUR L'ACTION PATHOGÈNE ET SUR LA SPÉCIFICITÉ DU VENIN DE L'ARAIGNÉE *LOXOSCELES LÆTA* (NICOLET)

Par J.-E. MACKINNON et J. WITKIND (*).

L'importance de la morsure de *Loxosceles læta* pour l'homme a été démontrée d'une part par A. Macchiavello (2) et d'autre part par Mackinnon (4 et 5) et Mackinnon et Witkind (6) qui ont étudié des araignées capturées en flagrans. De graves accidents de nécrose de la peau et d'hémolyse ont été enregistrés et la termination fatale n'est pas rare. Sur le plan expérimental, Macchiavello (3) et Arroyo et Witkind (1) travaillant respectivement sur cobaye et sur souris, ont pu provoquer des lésions analogues à celles observées chez l'homme.

Pour les expériences que nous présentons dans cette note, nous avons utilisé des araignées (*Loxosceles læta*) capturées vivantes dans des maisons modernes de Montevideo.

Nous avons effectué ces expériences, en partie, à l'aide d'un dispositif qui permet l'apposition des araignées sur la peau d'un animal maintenu. A ces fins, nous utilisons une simple pipette Pasteur ouverte qui est chargée d'un double fil de telle manière qu'une anse sorte de la partie effilée. L'araignée est alors capturée à l'aide de cette anse et l'anse est par la suite serrée de sorte que

(*) Séance du 9 décembre 1953.

l'arachnide est immobilisée. Nous notons, entre parenthèses, que dans ces conditions, les arachnides enfoncent leurs chélicères dans la peau de l'animal d'expérience.

Dans un premier temps, nous avons fait mordre 57 souris dont 42 sont mortes dans un laps de temps de 8 à 48 heures après la morsure. Mais ces araignées qui n'ont pas tué des souris au cours de cette expérience ont été capables de tuer au cours d'une autre expérience. Il est donc permis d'admettre que les survivants de la première série ont été mordus d'une manière incomplète. Le tableau clinique des animaux envenimés a montré toujours les mêmes phénomènes : apparition rapide d'un état d'abattement, respiration de type abdominal et finalement apnée et, dans les cas donnés, convulsions terminales. Macroscopiquement, nous avons constaté la présence de lésions locales provoquées par la morsure correspondant chez les animaux morts à une ecchymose qui, chez les animaux survivants, s'est transformée en nécrose. Microscopiquement, nous avons pu observer une tuméfaction trouble des cellules hépatiques et rénales ainsi que des zones de nécrose au niveau de l'épithélium du côlon.

Trois lapins, chacun pesant plus de 3 kg., ont été mordus par des araignées au niveau de la face externe de l'oreille. Nous avons alors assisté chez ces trois animaux à l'apparition d'une ecchymose qui, rapidement, a pris l'aspect d'une nécrose, et à l'œdématisation de toute l'oreille. Dans la partie centrale de la lésion, s'est établie, par la suite, une escarre laissant, après sa chute, une perforation. Un quatrième lapin d'un poids de 1 kg. 1/2, mordu également à l'oreille, est mort en moins de 24 heures tandis qu'un autre lapin du même poids, mordu par deux araignées dans la région dorsale du thorax n'a survécu que 18 heures. Dans ce dernier cas, nous avons constaté la présence des ecchymoses et de l'œdème sous-cutané autour du thorax entier et sur une partie de l'abdomen. La recherche des bactéries aérobies et anaérobies courante a été négative.

Après avoir mis trois cobayes dans les mêmes conditions d'expérience, nous avons observé chez tous les trois animaux la formation d'une escarre au niveau de la morsure. Un de ces cobayes est mort sans qu'il ait été possible d'accuser l'intoxication par *L. læta*.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons essayé de titrer l'action du venin de *L. læta*. Dans ce but nous avons retiré les glandes venimeuses pour pouvoir préparer des extraits aqueux. Chaque paire de glandes provenant d'une femelle de *L. læta* a été placée dans 0 cm³ 5 d'eau distillée additionnée de merthiolate pour arriver à une concentration de 1 : 10.000 de cette substance de conservation.

Nous avons alors constaté que la d. m. m. pour la souris se trouve comprise entre 0,15 et 0 cm³ 30 de cet extrait.

Les souris meurent avec les mêmes symptômes d'intoxication qu'on peut observer après la morsure.

En ce qui concerne un changement éventuel de la toxicité de l'extrait en rapport avec des saisons différentes, nous avons constaté que la d. m. m. de l'extrait de glandes des femelles est la même en été et en hiver.

Le poids du venin sec provenant des femelles de *L. læta* varie entre 0 mg. 3 et 0 mg. 8 chez des spécimens pesant de 0,13 à 0 g. 24

A un lapin a été injecté 0 cm³ 5 d'extrait aqueux par voie sous-cutanée, dans la partie dorsale du thorax. Nous avons pu constater l'apparition d'une tuméfaction montrant des ecchymoses et une escarre d'un diamètre de 2 cm. Cette lésion s'est propagée par la suite en direction ventrale jusqu'à la ligne médiane de l'abdomen descendant ultérieurement le long de cette ligne jusqu'au pubis. Il s'agissait d'une induration nécrosante d'un diamètre transversal de 1 cm. 1/2. La recherche des bactéries aérobies et anaérobies courantes est restée négative.

Deux autres lapins, d'un poids de 1 kg. 1/2 chacun, ont été injectés avec 0 cm³ 3 d'extrait aqueux par voie intra-dermique en répartissant ces doses sur 4 points différents des deux oreilles. Un de ces lapins est mort en moins de 24 heures tandis que l'autre a survécu après une intoxication grave montrant en outre des escarres au niveau des points d'inoculation. Nous avons tenté de déterminer la plus petite dose qui pourrait encore provoquer une nécrose locale. Les résultats ont été irréguliers mais 0 cm³ 01 d'extrait a été capable de produire la nécrose au moins à une occasion. L'injection intra-dermique de 0 cm³ 05 produit de la nécrose.

Une troisième série d'expériences a été entreprise pour rechercher s'il y a une différence dans le pouvoir toxique des venins provenant de deux sexes de *L. læta*. Après avoir fait mordre trois souris par des spécimens mâles de *L. læta*, nous n'avons pu constater aucun signe d'intoxication chez les animaux d'expérience. Ces observations sont corroborées par des expériences portant sur des essais d'intoxication par l'injection d'extraits aqueux des glandes venimeuses provenant des mâles. Ces extraits aqueux, préparés de la même manière que ci-dessus, n'ont pas produit des effets toxiques bien que nous ayons injecté des doses allant jusqu'à 0 cm³ 95 chez les 7 souris mises en expérience.

Dans une quatrième série d'expériences, nous avons étudié la question de la spécificité d'un sérum anti-*Loxosceles* chez des animaux sensibles pour le venin de *L. læta* choisissant la souris en nous proposant de comparer en outre les actions protectrices éven-

tuelles de ce sérum avec d'autres sérums anti-vénéneux connus.

La préparation du sérum anti-*Loxosceles* a été faite de telle façon que nous avons fait mordre à plusieurs reprises des lapins par des femelles de *L. læta*. Nous avons choisi des lapins de 3 kg. Après 6 à 14 morsures, les lapins ne montrant plus que des lésions petites et superficielles, ont été jugés suffisamment immunisés. Nous avons alors procédé à une saignée et à la préparation du sérum additionné de merthiolate à une concentration de 1 : 10.000 et conservé à une température de 2° C.

Nous avons mis en expérience 49 souris. Une dizaine de ce groupe de souris recevant chacune 1 d. m. m. du venin de *L. læta* est morte en moins de 24 heures. Les 39 autres souris ont reçu 1 à 1 heure 1/2 avant l'injection de 1 d. m. m. du venin, 0 cm³ 5 de différents sérums avec les résultats suivants : 11 souris ayant reçu du sérum anti-*Loxosceles* ont survécu sans accuser des symptômes appréciables d'intoxication ; 4 souris traitées préalablement avec du sérum de lapin non immunisé moururent ; la recherche d'une action protectrice éventuelle du sérum anti-*Lycosa erythrognata* de l'Institut Butantan chez 8 souris, du sérum anti-*Phoneutria nigriventer* et anti-*Ph. fera* de l'Institut Butantan chez 2 souris et du sérum anti-*Latrodectus* de l'Institut Malbrán de Buenos-Aires chez 2 souris, s'est révélée complétement négative. Parmi 6 souris traitées préalablement avec du sérum anti-*Lachesis alternatus* et anti-*L. lanceolatus* provenant de l'Institut Butantan, il y avait une survivante bien que cet animal eût présenté des symptômes graves d'intoxication et finalement, nous avons observé des résultats analogues chez 6 souris traitées avec le sérum anti-*Crotallus terrificus* du même Institut.

Dans les conditions d'expérience où nous nous sommes placés nous pouvons conclure que le venin de *Loxosceles læta* s'est comporté comme une entité spécifique.

Institut d'Hygiène. Faculté de Médecine Montevideo.

Bibliographie

1. Arroyo (L.) et Witkind (J.). — *Arch. Soc. Biol.*, Montevideo, 1951, 18, 55-60.
2. Macchiavello (A.) et Puerto-Rico (J.). — *Public Hlth.*, 1947, 22, 425-467.
3. Macchiavello (A.) et Puerto-Rico (J.). — *Public Hlth.*, 1947, 23, 266-293.
4. Mackinnon (J. E.). — *An. Inst. Hig.*, Montevideo, 1948, 2, 107-114.
5. Mackinnon (J. E.). — *Arch. Ur. Med.*, 1948, 33, 173-177.
6. Mackinnon (J. E.) et Witkind (J.). — *An. Fac. Medecina*, Montevideo, 1953, 38, 75-100.

A PROPOS D'UNE MONOGRAPHIE PUBLIÉE PAR L'O. M. S. ET INTITULÉE : « ATLAS OF FRAMBOESIA »

Par Marie-Louis-René MONTEL (*)

Cette courte monographie conçue avec le louable désir de clarifier et de simplifier la question du Pian l'a rendue, à mon avis, plus complexe et plus confuse.

Les auteurs m'ont fait l'honneur de citer mes travaux à plusieurs reprises, cela justifie la présente rectification.

Dans un travail sur le Pian qui ne cite ni A. Castellani, ni Jeanselme, ni O. Schöbl, ni Guttierez, ni les Américains du sud (Guimaraes, Grau Triana, etc.), ni les Hindous, ni les Africains de langue française, portugaise ou anglaise (j'en passe et des meilleurs) il aurait été plus juste de ne citer personne et de s'en tenir à l'iconographie qui est très réussie et se suffit à elle-même.

Un « *Atlas of frambœsia* » qui ne donne pas de photographies de nodosités juxta-articulaires, pas de photos de lésions osseuses (radiographies de gommes, géodes, etc.), pas de photos de goundou, etc., pas de micro-photos d'anatomie pathologique est forcément incomplet.

Ce n'est pas un progrès, ni une simplification par rapport à l'ancienne nomenclature (Pian primaire, secondaire et tertiaire) de diviser les lésions en *seize catégories* ! C'est une complication évidente. L'argument de l'empiétement fréquent des accidents tertiaires sur les secondaires tombe si l'on admet, comme dans la syphilis, les lésions *secondo-tertiaires*. Les anciennes divisions en périodes primaires, secondaires et tertiaires respectent mieux l'incontestable unité de la maladie et peuvent intégrer toutes les lésions de cette tréponématose.

Mes rectifications porteront sur les points suivants :

1. « Initial frambœsiome ». — J'ai soutenu dans tous mes travaux que ce que je désigne sous le nom de « chancre pianique » n'était pas un papillome (frambœsiome, pianome) mais une *ulcération bourgeonnante muriforme* qui correspondrait plutôt à ce qui est décrit au paragraphe 2 comme « initial frambœsial ulcer ». En conséquence les paragraphes 1 et 2 devraient être fondus en un seul (voir mon travail sur le « chancre pianique »).

3. « Papillomatous frambœside ». — Je les désigne sous le nom de « pianomes secondaires de généralisation ».

(*) Séance du 9 décembre 1953.

La lésion ulcéreuse de la figure II ne me paraît pas pouvoir être assimilée à un pianome.

6. « Circinate frambœsides ». — Je n'ai jamais désigné par ce terme les lésions résultant de la confluence ou de l'extension des frambœsides papuleuses. Pour moi *pianides circinées* désigne des formations micro-papuloïdes agminées, acuminées et le plus souvent folliculaires, furfuracées de la période secondaire qui apparaissent après la roséole et avant l'éruption des pianomes généralisés.

7. « Erythematous frambœsides ». — Ce que j'ai désigné sous le nom de *roséole pianique* n'a rien à voir avec les frambœsides érythémateuses. Pour moi il s'agit d'une roséole identique à celle de la syphilis, elle fait suite au chancre et je l'ai observée plusieurs fois (cas de K. R. H. en Afrique occidentale). Ce n'est pas un érythème *banal* accompagnant des lésions *quelconques* à une *période quelconque* de la maladie, c'est une lésion chronologiquement individualisée ; sa place dans l'évolution clinique est entre les paragraphes 2 et 3 entre la lésion primaire d'inoculation et les pianides circinées.

9 et 10. « Papular frambœsides », « desquamative frambœsides. — A mon avis les deux paragraphes décrivent les mêmes lésions à différents stades de leur évolution. Les auteurs eux-mêmes le reconnaissent formellement « so that it is associated with this type we have named papular frambœsia ». Alors ! pourquoi deux paragraphes? Chronologiquement ces lésions prennent place après la roséole pianique.

11. « Plantar », « palmar frambœsides », sont pour moi avec les lésions osseuses des doigts (spina ventosa pianique) des lésions *secondo-tertiaires* en évolution continue.

13 et 14. « Lupoïd frambœsides », « Ulcerative frambœsia », sont des paragraphes qui font double emploi ; ils concernent des lésions ulcéreuses tertiaires dont j'ai donné des descriptions. Le mot lupoïd crée une confusion nouvelle (lupus, lupoïde miliaire) et ne correspond *à aucune lésion clinique du pian*. La figure XIII reproduit des gommes ulcérées n'ayant aucune similitude avec le lupus.

15. « Pigmentous frambœsides ». — Ce sont, avec les nodosités juxta-épiphysaires, des lésions tertiaires allergiques représentant un état quiescent de prémunition ou d'allergie dans une maladie en voie d'extinction.

Le « Gangosa » « rhino-pharyngite mutilante » est un type des lésions tertiaires ulcéreuses avec localisation à la face et doit s'intégrer dans le paragraphe 14.

La question des synonymes est très importante et contribue plus que toute autre à obscurcir les descriptions cliniques du Pian : elle

est malheureusement inséparable des langues employées ; Anglais : Yaws, framboesia. Espagnol : Boubas. Français : Pian, mais je crois que l'O. M. S. pourrait aplanir toutes les difficultés en abordant les descriptions de la maladie avec un vocabulaire *strictement dermatologique*, s'inspirant de la notion des « lésions élémentaires » et des analogies avec la syphilis (syphilome, syphilides : pianome, pianides).

Il faut avant tout bannir les expressions populaires : mamapian, bouba-madre, mother yaws, qui n'ont pas de valeur scientifique.

Si l'on admet les vocables : chancre pianique, lésion primaire d'inoculation ou chancre framboesique, les lésions secondaires planes érythémateuses ou papuleuses circinées, furfuracées, desquamantes seront des pianides (ou des framboesides), les lésions secondaires papillomateuses de généralisation seront des pianomes (ou des framboesiomes) ; les lésions tertiaires seront des pianides (ou des framboesides) ulcéreuses ou nodulaires.

Pour porter remède à toute synonymie gênante je propose à l'O. M. S. les désignations suivantes dans l'ordre d'évolution clinique en français et en anglais :

1° Pian primaire (lésion primaire d'inoculation) = Chancre pianique ou chancre framboesique.

2° Pian secondaire = Roséole pianique ou framboesique. Pianides secondaires circinées, papuleuses, agminées, acuminées, folliculaires, furfuracées (aspect ansérin).

Pianomes (ou framboesiomes) secondaires éruptifs avec toutes leurs variétés, agminés, circinés, etc.

3° Lésions secondo-tertiaires comprenant tous les empiétements des lésions tertiaires sur les secondaires.

4° Lésions pianiques (ou framboesiques) tertiaires comprenant toutes les lésions ulcéreuses, gommeuses, pigmentaires, cutanées ou osseuses.

Ceci dit, j'exprime mon intérêt pour les belles photographies présentées par l'*Atlas*.

Groupée autrement, c'est-à-dire dans le sens de l'évolution clinique et des anciens cadres nosologiques : primaires, secondaires et tertiaires, cette iconographie serait beaucoup plus utile aux observateurs insuffisamment préparés ; la division en 16 catégories ne peut que les troubler.

De nombreuses communications ont paru sous mon nom dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* de Paris et les *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniale* 1905, 1920, 1928, 1932, 1933, 1934, 1936, 1944, etc. « Le chancre pianique », *Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 11, 10 février 1951.

CONTRIBUTION AUX DÉTERMINATIONS PAR ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES DU SÉRUM SANGUIN DE NOIRS DE L'OUBANGUI (SUJETS SAINS ET SUJETS MALADES)

Par P. LE GAC, A. SICÉ et G. VIOLLIER (*)

Ce travail avait pour but, au point de départ de nos expériences, de rechercher les valeurs des diverses fractions électrophorétiques du sérum de Noirs de l'Oubangui, atteints de certaines infections afin d'en préciser l'analyse différentielle.

Deux considérations vinrent modifier notre plan : la première fut la conséquence des variations des fractions protéiques chez des Noirs dont l'état de santé nous était apparu normal. Nous précisons que nous n'avions déterminé à l'examen aucun signe d'une maladie aiguë ou chronique au moment des prélèvements de sang. La seconde résultait des altérations qu'avaient subies au cours du voyage plusieurs sérums fournis par des malades atteints de lèpre, de trypanosomiase, de pian, d'ankylostomose, etc.

En présence des variations de l'analyse différentielle des protéines par électrophorèse du sérum de ces sujets normaux, nous avons jugé nécessaire d'étendre cette étude à un nombre plus important de Noirs sains afin d'établir une moyenne susceptible de limiter les causes d'erreur et de nous servir de base lorsque ces recherches seraient étendues aux Noirs malades.

Nous avons ainsi analysé par électrophorèse les sérums de 14 Noirs sains et les résultats obtenus sont exposés au tableau I, avec les variations des composantes électrophorétiques des sérums. La technique appliquée est celle décrite par l'un de nous (1), qui utilise la cellule à double hauteur de Longsworth avec une solution tampon « véronal-acétate », pH = 8,6, 0,2 — *m*.

En comparant les moyennes ainsi établies à celles que l'on obtient chez des sujets blancs normaux par électrophorèse des protéines du sérum sanguin, on constate une hypoalbuminémie constante. Or cette baisse du taux de l'albumine sérique se retrouve dans les infections qui, altérant à des degrés variables le parenchyme hépatique et, par conséquent, ses fonctions essentielles, réduisent la formation de l'albumine du sérum. Dans les cas qui nous occupent, n'ayant pu faire la preuve de l'évolution d'une infection aiguë, nous avons admis chez ces sujets une atteinte

(*) Séance du 9 décembre 1953.

TABLEAU I. — *Analyse différentielle des protéines par électrophorèse du sérum sanguin des Noirs de l'Oubangui ne présentant pas de signes pathologiques cliniquement décelables.*

	Age	o/o	Albumine	α_1	α_2	β_1 β_2	γ γ_1 γ_2	Globuline totale	Quotient albumine globuline
Homme. .	17	»	47,8	5,6	6,6	13,8	22,4	52,2	0,91
» . .	18	»	44,1	7,2	8,7	10,2	24,4	55,9	0,79
» . .	22	»	43,6	7,3	8,3	11,2	25,4	56,4	0,77
» . .	22	»	47,1	6,1	6,8	4,3-6,7	24,2	52,9	0,89
» . .	28	»	42,5	5,4	8,3	10,5	26,7	57,5	0,74
» . .	30	»	43,2	5,2	7,7	8,6	27,6	56,8	0,92
» . .	?	»	35,5	6,8	9,6	8,0	32,6	64,5	0,55
» . .	?	»	44,7	5,9	9,5	9,2	26,1	55,3	0,45
» . .	?	»	41,4	6,7	8,7	7,3	22,3-8,9	58,6	0,71
» . .	?	»	37,0	5,6	7,4	8,5	30,8	63,0	0,59
» . .	?	»	36,8	9,1	10,5	10,7	26,1	63,2	0,58
» . .	?	»	37,1	7,0	12,1	12,8	23,1	62,9	0,59
» . .	?	»	46,1	5,0	7,0	4,0-5,6	25,2	53,9	0,86
» . .	?	»	44.8	5,0	6,8	9,0	29,2	55,2	0,81
			(42,2)	(6,2)	(8,4)	(9,1)	(26,1)	(58,5)	

TABLEAU II. — *Malades atteints de lèpre lépromateuse.*

	Age	o/o	Albumine	α_1	α_2	β_1 β_2	γ γ_1 γ^6	Globuline totale	Quotient a bumine globuline
Homme. .	30	»	22,9	5,9	7,1	9,3	16,1 29,3	77,1	0,30
» . .	35	»	32,8	6,0	7,6	11,8	28,6	67,2	0,49
» . .	?	»	31,0	5,7	9,7	9,5	33,1	69,0	0,45
» . .	40	»	26,4	4,2	7,0	10,1	41,1	73,6	0,36
» . .	?	»	21,6	13,7	7,3	8,8	19,4 19,6	78,4	0,28

chronique du foie — hépatite chronique — dont les causes sont multiples. En suivant la vie quotidienne du Noir, à partir de sa naissance, dans son village, on s'aperçoit qu'elle est dominée par une foncière ignorance des mesures d'hygiène les plus élémentaires. Géophagisme, infection paludéenne, parasitisme intestinal, hépatique, diarrhées, dysenteries sont des infections courantes de l'enfance noire. Nous ne saurions passer sous silence le régime alimentaire de l'adulte dans lequel le rapport $\frac{\text{protides animales}}{\text{protides végétales}}$ est un des plus misérables qui soit, impuissant à assurer la valeur énergétique d'une ration.

La répartition du pourcentage des globulines fait voir une ascension sensible des globulines $\alpha_1\alpha_2$, un abaissement des globulines β, une hyperglobulinémie γ. Entre les globulines β et γ nous avons retrouvé cette composante H, globuline anormale, qui se révèle par un palier entre les courbes des globulines β et γ.

Elle a été signalée par l'un de nous (1), chez des malades atteints d'hépatite aiguë et chronique, ainsi que dans des cas de cirrhose grave du foie.

Enfin, lorsque nous aurons insisté sur l'augmentation constante des globulines totales et sur l'inversion non moins constante du rapport A/G, nous aurons mis en relief les anomalies que révèle l'analyse différentielle par électrophorèse des protéines du sérum de Noirs apparemment sains de l'Oubangui.

Sujets malades. — Partant de ces moyennes, pour base, que nous apporte l'analyse différentielle des protéines par électrophorèse du sérum de malades ? Nous rappelons que de nombreux sérums ne purent être examinés à cause de leur mauvais état de conservation, à l'arrivée ; nous n'avons donc ici que des données fort incomplètes.

Le tableau II concerne des malades atteints de lèpre lépromateuse.

Nous y constatons une hypoalbuminémie nettement plus accentuée, le taux le plus bas se situant à 21,6 o/o. Le pourcentage des globulines α_1, α_2, β ne retient guère l'attention, sauf chez un malade où les globulines α_1 s'élèvent à 13,7 o/o. Mais la composante H représente un pourcentage de 9,4 — 13,2 — 11,0 — 11,2 — 9,6 de toutes les protéines sériques. Ceci ne saurait masquer l'élévation très prononcée du taux des globulines γ dont la courbe, dans deux cas, dessine deux sommets. Les globulines totales sont en forte augmentation ; le rapport A/G se montre très faible.

Dans le tableau III, nous avons réuni quatre examens électrophorétiques du sérum sanguin de jeunes Noirs atteints de pian, à la phase de généralisation.

TABLEAU III. — *Pianiques.*

	Age	o/o	Albumine	α_1	α_2	β_1 β_2	γ	Globuline totale	Quotient albumine globuline
Homme . .	15	»	33,6	5,0	10,4	11,4	30,6	66,4	0,51
» . .	12	»	43,0	5,0	9,3	13,0	25,3	57,0	0,76
» . .	?	»	41,0	4,8	6,3	12,2	31,5	59,0	0,47
» . .	?	»	33,7	6,4	9,1	8,4	31,5	66,3	0,51

TABLEAU IV. — *Malades atteints de trypanosomiase (Méningo-vascularite).*

	Age	o/o	Albumine	α_1	α_2	β_1 β_2	γ	Globuline totale	Quotient albumine globuline
Homme. .	?	»	39,8	5,8	12,6	9.5	27,3	60,2	0,66
» . .	?	»	44,4	7,0	9,5	10,6	21,5	55,6	0,80

L'étude a porté sur un trop petit nombre de pianiques pour permettre d'en tirer une orientation. La baisse du pourcentage de l'albumine sérique est à peine plus sensible que chez les Noirs normaux. Peu de remarques à présenter sur le taux des protéines qui ne s'écarte guère de celui des sujets sains. La composante H est, avec deux malades sur quatre, de 9,0 o/o et de 10,9 o/o. L'hyperglobulinémie est assez discrète comparée avec les taux obtenus chez les Noirs sains. Légère accentuation des globulines totales. Rapport A/G inversé : le quotient chez un malade est de 0,76 tendant à se rapprocher de l'unité.

Le tableau IV n'intéresse que deux trypanosomés atteints d'une méningo-vascularite en évolution. Nous le reproduisons à titre d'exemple, sans en tirer d'interprétation.

Conclusions. — De ces quelques examens, nous croyons pouvoir attribuer à l'analyse différentielle des protéines par électrophorèse du sérum sanguin des Noirs résidant en Afrique une valeur indicative de l'état de leur foie.

Certaines infections : lèpre, pian, trypanosomiase, dont nous présentons malheureusement ici un nombre trop restreint d'observations, accentuent à la fois l'hypoalbuminémie et l'hyperglobulinémie, décelant cette globuline anormale qu'est la composante H intercalée sur le diagramme électrophorétique entre les globulines β et γ.

L'importance, la gravité des lésions organiques, en particulier du foie, au cours de l'évolution de ces infections sont révélées par ce diagramme sans permettre qu'en soit précisé un diagnostic spécifique.

Bibliographie

1. Viollier (G.) et Staub (H.). — Les protéines du sérum dans les maladies du foie. *XV^e session du Congrès Français de Médecine*, Genève, 1949.
2. Ganzin (Marcel) et coll. — Etude par électrophorèse des fractions protéiques du sérum sanguin d'homme et de cobayes infectés par des trypanosomes. *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1952, 45, 518.
3. Horrenberger (R.) et Roubert (L.). — Modifications électrophorétiques du sérum sanguin observées chez le lapin au cours de la pneumonie rickettsienne provoquée. *Arch. Inst. Past. Algérie*, 1950, 28, 350.
4. Bablet (J.). — *Revue col. de Méd. et Chirurgie*, 1947, 147.
5. Bergeret (Ch.). — *Bull. Méd. A. O. F.*, 1946, 3, 1.
6. Bergeret (Ch.) et Roulet (F.). — *Acta Tropica*, 1947, 4.
7. Berman (Ch.). — *South African Journ. Méd. Sc.*, 1940, 5 ; *Id.* 1941, 6.

Discussion.

M. L.-R. Montel. — Ce travail a un grand intérêt pour la pathologie tropicale tout entière.

A. Sicé dit qu'il hésite à conclure étant donné que les Noirs qu'il considérait cliniquement comme sains présentaient des perturbations graves dans les proportions de leurs composantes sériques. On pourrait d'après ces constatations conclure qu' « un Noir en bonne santé est un malade qui s'ignore » ; cela correspond bien à ce que nous savons, à ce que le regretté Bablet a prédit (histologie du foie des Noirs africains) de la pathologie des autochtones de l'Afrique.

Il suffirait pour la contre-épreuve de pratiquer l'électrophorèse sur le sang de Noirs ou de Jaunes nés en France ou n'ayant jamais quitté ce pays.

Chez tous les Noirs testés le quotient albumineux est inversé au détriment des sérines et les globulines, particulièrement les globulines gamma, sont anormalement élevées en quantité.

Si l'on considère que les globulines gamma sont le support des anticorps on peut admettre que les Noirs dans leur milieu africain fabriquent constamment des anticorps sériques c'est-à-dire sont en lutte constante contre une ou plusieurs maladies, une ou plusieurs carences plus ou moins inapparentes ; cela me paraît être l'expression biologique d'une réalité.

A cet égard les sérums de lépreux sont très intéressants : on sait que, dans les formes lépromateuses généralisées, l'inversion du quotient albumineux donne des chiffres très inférieurs à l'unité ; les globulines, surtout les globulines gamma, sont à un taux très élevé. Ceci peut expliquer, en partie, le pouvoir polyfixateur des sérums hanséniens et les fausses réactions sérologiques que l'on observe chez ces malades.

LA RÉACTION DU FORMOL-LEUCO-GEL EN PATHOLOGIE EXOTIQUE

Par L. LAPEYSSONNIE (*)

La réaction du formol-leuco-gel, ou réaction de Gaté et Papacostas pourrait, de par la simplicité technique de son exécution, rendre des services en pathologie tropicale, à la condition toutefois que l'on soit averti de ses limites et qu'on l'utilise dans des circonstances

(*) Séance du 13 janvier 1954.

bien déterminées que nous préciserons au cours de cette étude.

Cette réaction en effet qui se caractérise lorsqu'elle est positive par une prise en masse du sérum et son opacification sous l'effet du formol, n'est pas une réaction spécifique de telle ou telle affection tropicale comme le kala-azar ou la trypanosomiase; elle ne fait que traduire l'augmentation élective des gamma-globulines consécutive à l'infestation.

Mais cette hyper-gamma-globulinémie peut reconnaître des causes infiniment variées et d'ailleurs encore assez mal connues; elle est un symptôme majeur de la maladie de Kahler, elle accompagne la plupart des infections, surtout celles dont l'évolution se fait suivant le mode chronique avec réaction plasmocytaire : aussi la trouverons-nous positive assez souvent dans la syphilis au point qu'elle avait été considérée primitivement comme caractéristique de cette affection.

A ces facteurs d'accroissement des gamma-globulines qui ne sont pas spécialement tropicaux, l'indigène africain ajoute encore et parfois cumule des infestations qui lui sont particulières et souvent massives : les helminthiases diverses, les filarioses sanguines, lymphatiques, dermiques, le paludisme, les leishmanioses, la trypanosomiase, le pian, etc.

Enfin tout récemment l'attention des pathologistes a été attirée sur les troubles nutritionnels graves qui affectent le Noir dès le sevrage; ils sont sous l'influence d'un déficit important en protéines alimentaires et leur traduction clinique est dominée par la notion d'une hypoprotéinémie portant sur la séro-albumine et associée à une augmentation compensatrice des globulines-gamma.

Ainsi dès à présent se dessinent les limites de la réaction du formol-leuco-gel chez le Noir Africain : elle ne saurait à aucun titre constituer une réaction diagnostique, mais tout au plus, une réaction d'orientation; enfin sa négativité dans certaines circonstances peut être utilisée comme un test d'exclusion.

Nous l'avons pratiquée sur 1.456 sérums avec la technique suivante : deux gouttes de formol du commerce à 40 o/o sont ajoutées à 1 cm^3 de sérum non inactivé et limpide; première lecture après 30 minutes; deuxième lecture après 24 heures à la température du laboratoire. Sérum gélifié *et* opaque, blanc, précocement : réaction très positive.

Sérum gélifié *ou* nettement opacifié, tardivement : réaction positive.

Résultats. — Le tableau I résume les observations faites avec des sérums normaux et pathologiques; le tableau II celles faites avec des sérums de trypanosomés aux divers stades de leur maladie et après guérison.

TABLEAU I

	Sérologie	Réaction très positive	Réaction positive	Réaction négative	Sérums examinés	o/o des réactions positives
Syphilitiques certains et suspects de syphilis ; malades traités.	Positive	21	16	144	181	20,4
	Douteuse ou dissociée	8	4	75	87	13,7
	Négative	8	8	363	379	4,2
Pianiques		6	6	78	90	13,3
Lépreux	Lépromateux	3	1	2	6	66,6
	Tuberculoïdes	7		11	18	63,6
	Nerveux maculaires	1	3	18	22	18,3
	Indifférenciés			8	8	0
Individus normaux		7	3	137	147	6,7

Syphilitiques : on voit que chez ces malades la réaction du formol-leuco-gel est directement fonction de la séro-positivité ; elle est souvent positive (20,4 o/o) en même temps que les réactions sérologiques classiques de la syphilis.

Pianiques : 13,3 o/o des pianiques présentent une réaction de Gaté positive.

Lépreux : la réaction du formol-leuco-gel est perturbée dans la lèpre, et tout particulièrement dans les formes lépromateuse et tuberculoïde (66,6 et 63,6 o/o des cas).

Enfin chez *l'individu considéré comme normal*, c'est-à-dire dont le sérum a été prélevé dans un but de recherche, en dehors de tout incident pathologique décelable par un examen clinique aussi complet que le permettaient les circonstances, il a été trouvé un pourcentage de 6,7 o/o de réactions du formol-leuco-gel positives.

Il faut cependant noter que les 7 réactions positives observées s'accompagnaient 6 fois d'une sérologie syphilitique très positive, ce qui, en supposant qu'il se soit agi de tréponématose (syphilis ou pian) latente, abaisse notre pourcentage, et nous conduit à considérer que 2,7 o/o des Africains considérés comme normaux présentent une réaction du formol-leuco-gel positive.

Trypanosomés : le premier fait qui se dégage à l'examen du

tableau II est la particulière fréquence de la positivité de la réaction chez le trypanosomé, et tout particulièrement chez le trypanosomé non traité. En outre, lorsque le système lymphatico-sanguin est parasité manifestement (sang, ganglions, moelle osseuse « positifs » simultanément ou isolement) le pourcentage des réactions positives s'élève considérablement et atteint 97,9 o/o, contre 62,5 o/o lorsque le trypanosome n'a pu être mis en évidence que dans le liquide céphalo-rachidien.

Tableau II

Eventualité clinique			Réaction très positive	Réaction positive	Réaction négative	Sérums examinés	o/o des réactions positives
Nouveaux trypanosomés	à S. L. S. parasité	1re période	22	2	3	27	91,5
		2e période	38	9	1	48	97.9
	à S. L. S. trouvé non parasité	T + L.C.R. seul	2	3	3	8	62,5
Anciens trypanosomés	En traitement	1re période	3	4	46	53	15,2
		2e période	12	5	87	104	19,5
		T + L.C.R.		3	6	9	
	Chimio-résistants		2		1	3	
	E. O. S. T.		8	22	175	205	14,6
	Considérés guéris		5	4	25	34	26,4
Suspects cliniques de trypanosomiase			2	1	24	27	11,1

On est également frappé par la persistance d'un taux élevé de réactions positives chez les malades traités, chez ceux en « observation sans traitement » (E. O. S. T.), et même chez ceux considérés comme guéris après au moins trois ans d'observation pendant lesquels les humeurs se montrèrent constamment négatives et la formule albumino-cytologique du L. C. R. normale.

Il semble donc que le retour à la normale soit plus long qu'on ne l'imaginerait volontiers et en tout cas déborde largement pour certains malades la période de stérilisation du système lymphatico-sanguin.

Nous nous sommes attaché à préciser, dans la mesure du possible, l'époque vers laquelle la réaction du formol-leuco-gel de positive

devenait négative, et le pourcentage des cas dans lesquels cette éventualité se produisait (tableau III).

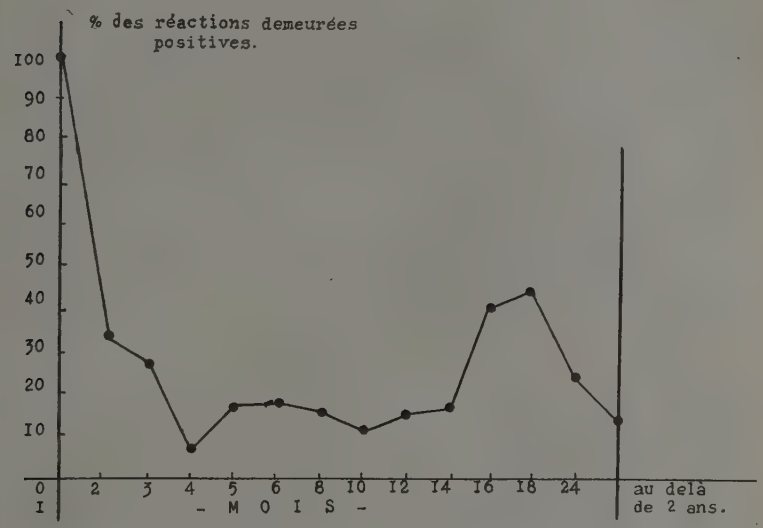


Tableau III

Délais en mois après la stérilisation au moins apparente du système lympha-tico-sanguin. . .	0 à 1	1 à 2	2 à 3	3 à 4	4 à 5	5 à 6	6 à 8	8 à 10	10 à 12	12 à 14	14 à 16	16 à 18	18 à 24	au delà
Réaction du formol-leuco-gel toujours positive	2	2	5	1	4	4	8	2	3	3	2	4	6	22
Réaction du formol-leuco-gel négativée.	0	4	13	12	18	18	40	15	16	15	3	5	19	146
o/o de réactions demeurées positives .	100	33	27	7	18	18	16	11	15	16	40	44	24	13

Nous constatons que c'est vers le quatrième mois après le début du traitement que le taux des réactions positives est le plus bas (7 o/o), puis il se fixe aux environs de 15 o/o jusqu'à ce que le malade soit considéré comme guéri. On ne doit pas tenir compte, croyons-nous, des taux élevés entre le 14e mois et 2 ans en raison

du petit nombre des sérums examinés pour cette période qui risque de fausser les résultats.

Quoi qu'il en soit nous retrouvons ici aussi ce pourcentage important de réactions qui demeurent positives après stérilisation périphérique et que l'on peut attribuer soit à une sorte d'inertie sérologique qui entrave le retour des gamma-globulines à la normale, soit à un état d'infestation pauci-parasitaire, sans manifestations cliniques et sans parasitémie, le flagellé demeurant latent dans les repaires profonds du système réticulo-endothélial avant de disparaître définitivement.

De toutes façons, on ne peut se baser sur une réaction du formo-leuco-gel demeurée positive pour prévoir une rechute sanguine (chimio-résistance vraie), celle-ci représentant une éventualité rare en A. O. F. et se produisant d'ailleurs d'une façon précoce dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement.

En résumé, la réaction de Gaté en matière de trypanosomiase ne présente que peu d'intérêt pour suivre l'efficacité de la thérapeutique et sa persistance positive ne témoigne pas de la possibilité d'une rechute sanguine.

Par contre, au cours du dépistage et avant tout traitement nous pensons, après Vaucel, qu'elle constitue un test de présomption de la trypanosomiase ; enfin, sa négativité chez des porteurs d'adénopathies cervicales ou chez des individus présentant des symptômes qui pourraient faire suspecter la trypanosomiase au stade lymphatico-sanguin, permet d'éliminer cette affection avec une sécurité de plus de 90 o/o ; cependant s'il s'y ajoute des signes d'invasion du névraxe, il conviendra d'être beaucoup plus prudent dans l'élimination du diagnostic de trypanosomiase, et il sera nécessaire de multiplier et de varier les examens pour la mise en évidence du flagellé avant d'envisager une autre étiologie.

Conclusions. — De technique simple, mais non spécifique d'une affection particulière, la réaction du formol-leuco-gel ne fait que traduire l'hyper-gamma-globulinogénèse d'un grand nombre d'affections particulièrement fréquentes en pathologie exotique.

Son emploi est pratiquement limité, si elle est négative, à l'exclusion de la trypanosomiase au stade lymphatico-sanguin.

Laboratoire de Parasitologie
et de Pathologie Exotique
de la Faculté de Médecine de Montpellier.

Bibliographie

Badin (J.). — La formol-gélification plasmatique, réaction des grosses molécules. *Le sang*, 1949, **20**, p. 391-399.

Quemener. (J.). — Contribution à l'étude de la formol-gélification dans la syphilis et le kala-azar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1927, p. 600-601.

Letendu et Vaucel. — La formol-gélification dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1927, p. 601-607.

Letendu et Vaucel. — Sur la valeur comparée de la réaction de Gaté et de l'agglutination des hématies comme signes de présomption de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1927, p. 737-741.

Vaucel. — *Médecine Tropicale*, Flammarion éditeur, 1952, **1**, p. 501-592.

NOTE SUR UNE PLANTE CONGOLAISE (*KOHANTIA*, AFF. *CAESPITOSA* BREM.) UTILISÉE EN MÉDECINE INDIGÈNE AU CONGO BELGE ET SUR SES RELATIONS POSSIBLES AVEC L'HÉMATURIE DES BOVIDÉS

Par A. FAIN (*)

Récemment nous avons pu observer chez un indigène originaire d'un village des environs de Blukwa (Ituri) un cas de cystite hémorragique paraissant indubitablement provoqué par l'absorption d'une plante indigène.

Un homme d'une quarantaine d'années vient nous consulter parce qu'il présente depuis plusieurs jours les signes d'une violente cystite : pollakiurie, douleurs à la fin de la miction et émission d'urines sanglantes. L'examen microscopique du culot d'urine après centrifugation met en évidence de très nombreux globules rouges, des globules blancs polynucléaires et un abondant précipité amorphe sur la nature duquel nous ne pouvons pas nous prononcer. Nous ne trouvons pas de cylindres dans le culot ni d'œufs de parasites.

Interrogé ce malade nous apprend que quelques jours avant il avait absorbé, dans le but de se purger, une forte dose d'une décoc-

(*) Séance du 13 janvier 1954.

tion préparée au moyen des racines d'une plante appelée en dialecte indigène « Tsupida » (*). Les premiers symptômes de la cystite seraient apparus environ 48 heures après cette absorption.

Cette plante est très répandue dans la région et elle est spécialement abondante dans les champs et les pâturages (**). Elle est recherchée par les indigènes à cause de ses propriétés laxatives. Les racines seules sont utilisées sous forme de décoction et le liquide obtenu après ébullition prolongée est absorbé à la dose de 100 à 200 cm^3 ou davantage.

Il semblerait, comme le montre l'observation que nous venons de relater, qu'à une forte dose cette plante exercerait également une action irritante sur la muqueuse vésicale au point de provoquer des lésions de cystite hémorragique.

C'est cette action irritante sur la vessie qui nous a conduit à attribuer à cette plante un rôle possible dans l'étiologie d'une affection grave des bovidés, très répandue dans le Haut-Ituri et appelée « Hématurie chronique du bétail ». Cette affection dont la cause exacte n'est pas connue, provoque chaque année la mort d'un grand nombre d'animaux dans cette région. La maladie ne se déclare que chez des bêtes âgées de 4 à 5 ans et elle se manifeste par des saignements répétés qui ont pour origine des tumeurs papillomateuses développées sur la muqueuse vésicale. Ces hémorragies produisent une anémie progressive qui finit par tuer les bêtes par épuisement.

L'étiologie de la cystite hémorragique chronique des bovidés n'est pas connue. Parmi les nombreuses hypothèses qui ont été proposées nous ne citerons ici que celle de l'étiologie bilharzienne et celle de l'intoxication chronique par une substance indéterminée.

Le rôle de la bilharziose dans l'hématurie chronique des bovidés a été invoqué par divers auteurs. Au Ruanda-Urundi notamment Wéry (1950) affirme que l'affection est provoquée par *Schistosoma bovis*. Nos observations ne nous permettent pas de confirmer cette hypothèse. *Les bêtes atteintes de cystite papillomateuse dont nous avons fait l'autopsie étaient indemnes de bilharziose.* Par ailleurs la bilharziose bovine à *S. bovis* est extrêmement rare sur les hauts plateaux de l'Ituri où règne précisément l'hématurie alors

(*) En dialecte « Kilendu ».

(**) Le nom scientifique de cette plante est « *Kohantia*, aff. *caespitosa*. Fam. *Oldenlandiæ* ». Cette détermination nous a été aimablement communiquée par le professeur Robyns, grâce à l'entremise du docteur H. Schouteden. Nous avons observé que les bovidés broutaient cette plante tout comme les autres herbes des pâturages.

qu'elle est pour ainsi dire généralisée dans les régions plus basses de l'Ituri où l'hématurie n'est pas signalée (Fain et Lagrange, 1952).

D'après Gaiger et Davies l'hématurie relèverait probablement d'une intoxication chronique de nature indéterminée : « It seems probable that the disease is due to some toxic agent picked up at pasture over a long period of time. The precise nature of the irritant, however, is not known ».

Nos observations semblent apporter un argument en faveur de cette hypothèse, et font suggérer le rôle possible d'une plante, *Kohantia*, aff. *caespitosa* Brem. dans la cystite hémorragique des bovidés. Cette plante extrêmement répandue dans le Haut-Ituri, semble capable de produire la cystite hémorragique chez l'homme, seule l'expérimentation pourra montrer si ces propriétés irritantes s'étendent également aux bovidés.

Résumé

L'auteur relate l'observation d'un cas de cystite hémorragique survenue chez un indigène, originaire du Haut-Ituri, après absorption d'une plante indigène (*Kohantia*, aff. *caespitosa* Brem, Famille *Oldenlandiæ*).

Il établit une relation entre la présence de cette plante en grande abondance dans les pâturages et l'existence dans la même région de l'hématurie chronique des bovidés, et il émet l'hypothèse qu'elle joue un rôle dans l'étiologie de cette maladie.

Laboratoire Astrida (Ruanda-Urundi).

Bibliographie

Fain (A.) et Lagrange (E.). — Un foyer de bilharziose bovine à *Sch. bovis* dans l'Ituri. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1952, **32**, p. 49-52.

Geiger et Davies — Veterinary Pathology and Bacteriology. Baillière, Tindall and Cox, London, 1949, p. 673.

Wéry (J.-E.). — La chistosomiase bovine au Ruanda-Urundi. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1950, **30**, p. 1613.

STATISTIQUES DES EXAMENS SÉROLOGIQUES ET COPROLOGIQUES PRATIQUÉS DANS LE LABORATOIRE DE LA CLINIQUE « LUIS RAZETTI » DE CARACAS (VENEZUELA) PENDANT LES ANNÉES 1935 A 1949

Par David R. IRIARTE, Mlle Josefina RONDON et Mlle Carmen MUNOZ (*)

Statistiques des examens sérologiques pratiqués dans le laboratoire de la clinique « Luis Razetti » pendant les années 1935-1949

Année	Total	Positifs-Pourcentage		Négatifs
1935	73	17	23,28 o/o	56
1936	145	45	31,03	100
1937	159	45	28,30	100
1938	238	78	32,77	160
1939	288	109	37,84	179
1940	276	78	28,26	198
1941	276	79	28,62	197
1942	228	45	19,73	183
1943	295	42	14,23	253
1944	229	36	15,69	193
1945	378	48	12,69	330
1946	349	53	15,18	296
1947	275	45	16,35	230
1948	267	52	19,47	215
1949	282	51	18,08	231
Total	3.758	823	21,89	2.935

Commentaire

Ce pourcentage de 21,89 o/o serait un peu élevé si on le comparait, par exemple, avec des statistiques sanitaires. Mais ces chiffres ont le mérite d'avoir été obtenus dans un laboratoire privé ayant de nombreux clients, la plupart envoyés par des médecins, donc suspects de positivité.

La réaction pratiquée a été le Kahn standard, employant presque toujours l'antigène Difco. Quelques-uns des résultats ont été obtenus avec la micro-réaction (technique de Briceno-Rossi), l'utilisant pour des enfants, et en quelques rares occasions, sur des personnes obèses.

(*) Séance du 18 novembre 1953.

La proportion d'examens annuels pendant les quinze années a été de 250,53. L'année durant laquelle il y eut le plus d'analyses fut l'année 1945 ou il y en eut : 378, et l'année ou il y eut le plus de réactions positives fut l'année 1939 ou il y en eut : 109.

Statistiques des examens coprologiques pratiqués dans le laboratoire de la clinique « Luis Razetti » pendant les années 1935 à 1949

Année	Total des examens (Diagnostics parasitologiques)	Positifs	Négatifs
1935	56	47	9
1936	91	78	13
1937	150	122	28
1938	312	245	67
1939	374	285	89
1940	435	361	74
1941	396	307	89
1942	310	220	90
1943	371	270	101
1944	304	197	107
1945	512	268	244
1946	415	218	197
1947	264	133	131
1948	308	174	134
1949	340	194	146

Commentaire

Nous présentons une statistique coprologique parasitaire basée sur 4.638 examens pratiqués pendant quinze ans, de 1935 à 1949. Les échantillons proviennent soit, de patients de Caracas, soit de patients de l'intérieur du pays venus se faire traiter à Caracas.

Nos pourcentages sont faibles en comparaison des statistiques des hôpitaux et des services de santé, car il s'agit de sujets faisant partie de la classe aisée. Ceci laisse voir que, dans les classes sociales élevées, les maladies des voies digestives ne sont pas, dans la plupart des cas, comme on le croit, dues à des causes parasitaires, mais à des troubles d'une autre nature.

Dès le début de nos études, étant chargé de la Section de Coprologie du Laboratoire de l'Hôpital Vargues, nous avons publié des statistiques sur les matières fécales correspondant à des malades hospitalisés ; une partie de cette étude a été faite avec Briceno Iragorry et publiée, il y a cinq ans.

En de rares occasions, on a employé la technique de l'écouvil-

lonnage pour la recherche de *Enterobius*. Habituellement nous pratiquons l'examen direct. Dans un faible pourcentage de cas, sur la demande du médecin traitant, nous réalisons des méthodes de concentration de grande ou de faible densité.

Laboratoire de la Clinique « Luiz Razetti »,
Caracas, Venezuela, 1950.

DIARRHÉE CHRONIQUE GRAVE SYMPTOMATIQUE CHEZ UN ANCIEN COLONIAL

Par J. PENNANÉAC'H et J. MARTY (*)

Quand un ancien colonial, gastro-entérostomisé, accuse une diarrhée tenace et cachectisante et que les différents examens clinique, radiologique, biologique ne font apparaître ni néoplasie, ni parasitose, ni infection spécifique, on est tenté d'envisager un état préspruique à symptomatologie atypique.

L'un des préparateurs du laboratoire vient de nous exposer il y a quelques mois à une grave erreur de diagnostic.

J. L... est né de parents corses au Vénézuéla où il passa son enfance. Plus tard, il fut infirmier à Paris et partit en Afrique Occidentale où il fut pendant 12 ans chef d'équipe à la prophylaxie de la maladie du sommeil. Il y contracta le paludisme et la dysenterie amibienne.

Il accusait des crises douloureuses gastriques et fut rapatrié en 1940. Il signalait en outre des hémorroïdes s'accompagnant de ténesme et d'écoulement séro-purulent.

Un examen radiographique démontra l'existence d'un ulcère pyloro-duodénal à tendance sténosante et, le 28 mars 1941, il subissait une gastro-entérostomie postérieure transmésocolique. La radiographie de contrôle constatait le 23 avril 1941 que l'estomac se vidajt en 3 heures par la néobouche qui fonctionnait de façon satisfaisante. On notait par la voie pyloro-duodénale quelques évacuations. Après cette intervention, la santé de notre préparateur demeura assez bonne, malgré les grandes privations imposées de 1941 à 1946 aux familles impécunieuses d'un littoral économiquement défavorisé. Il fut toutefois suivi pour une hydrocèle droite subaiguë, indolore, qui fut ponctionnée et qui récidiva lentement.

A partir de 1949, il se plaint d'alternatives de diarrhée et de constipation et commence à maigrir. Puis un état diarrhéique s'installe. Les selles, assez impérieuses, au nombre de 4 à 8 par 24 heures sont liquides, café au lait, sans mucus ni sang, très fétides. Après leur émission une douleur sourde est ressentie dans l'hypochondre droit.

L'abdomen est un peu ballonné, on perçoit du clapotage et la pression de l'angle droit du côlon est sensible.

Il existe un discret prolapsus rectal avec suintement anal séro-sanguinolent.

(*) Séance du 13 janvier 1954.

Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

Dans les selles on ne trouve pas d'agents parasitaires, la flore microbienne est banale, sans germes pathogènes spécifiques, l'acidité de fermentation est successivement de 32 cm³ d'H Cl n/10, de 28, de 26.

On entreprend un traitement émétinien d'épreuve sans résultat. La rectoscopie ne montre rien d'anormal.

Les examens radiographiques (docteur Le Bihan) sont alors demandés.

Le lavement baryté ne signale pas de sténose, mais un dolicho-mégacôlon généralisé ;

Le transit gastro-intestinal montre un gros estomac hypotonique, se remplissant bien, avec bas-fond en cuvette. La région pylorobulbaire est très mal remplie ; les passages dans le duodénum sont mal rythmés. Des images arrondies paraissent appendues au duodénum ou au jéjunum.

On envisage une diverticulose.

Sans qu'il y ait de passage duodénal on voit un diverticule appendu à l'anse de gastro-entérostomie.

On admet comme vraisemblable que d'autres diverticules sont appendus à D3 et s'évacuent bien car aucune trace d'opacification ne persiste après 3 jours. La numération globulaire, la formule leucocytaire n'apporteront rien. Il n'existe pas d'anémie vraie. Il n'y a pas de mégaloblastose. Aucun syndrome hémorragique, aucune pigmentation pellagroïde n'oriente davantage vers une sprue malgré les antécédents, la diarrhée tenace, l'amaigrissement considérable.

La vitamine B12, l'acide folique apporteront tout d'abord une certaine amélioration. La diarrhée sera même stoppée pendant 2 mois. Mais elle reprendra bientôt et exigera encore l'hospitalisation avant un an.

Cette fois le malade signale une véritable incontinence des selles, toujours liquides et mousseuses, et qui sont parfois de 10-12 par jour. Elles surprennent le malade à l'occasion du moindre effort et occasionnent des dégâts vestimentaires. Dans des selles, qui explosent surtout après les prises alimentaires, on a pu reconnaître des débris de carottes et de nouilles absorbés au repas précédent. Une douleur sous-costale droite s'est installée, le rebord inférieur du foie est sensible, la paroi abdominale est flasque ; des gargouillements sont presque constants, des renvois fétides seraient fréquents. Le malade a perdu 23 kg. en moins de 2 ans.

Les examens parasitologiques, bactériologiques et coprologiques ne décéleront rien de particulier. L'acidité de fermentation est de 19 cm³ 2 o/o de H Cl n/10. Les bases ammoniacales sont de 6 cm³ de Na OH n/10.

La stercobiline est normale. Le collage au sublimé légèrement positif. Le liquide gastrique donnera les résultats suivants :

H Cl libre	2,99 o/o
Acidité totale	3,47 o/o
Acidité combinée	0,26 o/o

Malgré un traitement bismuthique, les selles demeurent sans changement appréciable.

On constate encore que l'hydrocèle reparue a doublé de volume rapidement et on retire par ponction un liquide jaune clair, avec de rares lymphocytes, qui ne tuberculisera pas le cobaye. A ce moment on peut palper un noyau épididymaire.

Le diagnostic est encore hésitant quand un soir, après absorption d'un cachet de carmin au repas de 17 h. 30, le malade constate dès 19 heures une selle colorée.

Un examen radiologique (docteur Le Bihan) est alors demandé. Le lavement baryté va faire constater successivement un remplissage normal et indolore du gros intestin, un dolichomégacôlon généralisé et un passage de la baryte dans l'estomac. Une fistule se situe en effet à la partie moyenne de la grande courbure et sur le côlon transverse, a 5 cm. de l'angle splénique.

L'étude du transit gastro-intestinal révèlera que l'estomac se remplit normalement et que le liquide baryté, pénétrant immédiatement dans la bouche jéjunale, opacifie un jéjunum normal. Une minute environ après le remplissage gastrique, on note une opacification du côlon transverse, à gauche du jéjunum, qui va en s'intensifiant au cours de l'examen.

Les films en série confirment l'existence d'une fistule jéjuno-colique située à 2 cm environ de la bouche jéjunale.

On note pour mémoire un diverticule bien limité se projetant sur une des faces de l'estomac.

L'intervention fut pratiquée, par les docteurs Laurent et Renon sous perfusion avec intubation, le 26 novembre 1951. On ne trouva qu'une bride épiploïque fixée à la paroi. Il existait au niveau du bord mésentérique de la partie moyenne du côlon transverse une anastomose à parois souples qui conduisait dans le jéjunum à 3 cm. de la bouche gastro-jéjunale. Aucune callosité ne rappelait un ulcère peptique évolutif.

Après suture de la brèche colique, résection gastro-duodénale large, résection jéjunale, la continuité gastro-jéjunale fut rétablie.

Le transit contrôlé radiographiquement 48 heures après l'opération, fut satisfaisant.

La convalescence fut rapide.

Nous avons observé là une complication d'ulcères peptiques post-opératoires. Une telle fistule gastro-jéjunocolique ne serait pas exceptionnelle pour les chirurgiens spécialisés et serait même observée pour certains auteurs dans 8 à 20 o/o des cas. Elle est spontanément mortelle par la cachexie qu'elle entraîne, ou plus rarement du fait d'une occlusion ou d'une péritonite par nécrose colique. Elle ne relève que du traitement chirurgical, malheureusement grevé d'une sérieuse mortalité. Sa date d'apparition se situe souvent quelques années après la première intervention. Elle est rarement précoce.

Elle peut être précédée de troubles coliques, de douleurs, de fausses diarrhées, de constipation.

Quand elle est constituée, ses signes sont caractéristiques : éructations malodorantes et parfois vomissements fécaloïdes, diarrhée avec selles mousseuses, acides, fétides, contenant des aliments non digérés et suivant de peu chaque prise alimentaire, amaigrissement considérable, rapide.

L'examen de lavage d'estomac, l'injection de substance colorée et surtout les examens radiologiques précisent le diagnostic.

Ecole d'Application
du Service de Santé de la marine. Toulon.

MÉMOIRES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE-RETARD DANS LA LUTTE ANTILÉPREUSE EN AFRIQUE OCCIDENTALE FRANÇAISE

Les suspensions de diaminodiphénylsulfone en injections bimensuelles.

Par P. LAVIRON, L. LAURET et C. JARDIN (*)

Dans les pays peu peuplés, peu développés, peu évolués et notamment en Afrique Noire où un seul Médecin doit parfois contrôler un territoire pouvant couvrir plusieurs dizaines de milliers de kilomètres carrés, il y a intérêt à utiliser, pour les traitements de longue durée, des thérapeutiques-retard. Seules celles-ci, du fait du rythme espacé des injections, permettent de traiter régulièrement et en plus grand nombre des malades éloignés des centres de traitement.

Nous expérimentons, depuis deux ans, plusieurs formules de traitement à activité retardée, et en avons étudié les valeurs respectives. Ce sont les résultats de ces recherches que nous rapportons dans ce travail.

Nous traiterons ici de deux formes utilisées couramment :

— la suspension de D. D. S. dans l'huile d'arachide (1 g. 25 pour 5 cm³).
— la suspension de D. D. S. dans les chaulmoogriques (1 g. 25 pour 5 cm³).

J. Schneider et Mlle Rayroux (1) avaient étudié les sulfonémie et sulfonurie chez des lépreux traités par la sulfonothérapie-retard. Nous avons voulu poursuivre leur étude, en traçant, pendant plusieurs semaines, les courbes de sulfonémie et de sulfonurie chez certains de nos malades soumis à ces traitements.

Dosage de la sulfonémie (**). — La sulfone-Mère étant utilisée à doses très faibles, il est nécessaire d'employer, pour le dosage de la sulfonémie, une technique beaucoup plus sensible que celles qui sont préconisées d'habitude pour les sulfones substituées.

Dosage de la sulfonurie (**). — Ayant pratiqué les différents

(*) Séance du 18 novembre 1953.
(**) La technique en est donnée à la fin de l'article.

dosages chez des malades soumis à un traitement ambulatoire, il nous a été impossible de déterminer l'élimination urinaire par 24 heures. Nous avons dû nous contenter de la concentration par litre, qui donne des vues moins précises.

* * *

Les malades pour lesquels ont été établies les courbes de sulfonémie ou sulfonurie, avaient tous reçu, antérieurement, une médication sulfonée.

I. — Absorption et élimination de la D. D. S. en suspension dans l'huile d'arachide

Les résultats des dosages sont exprimés en milligrammes de D. D. S. par litre.

Le traitement s'est effectué au rythme de 2 injections par mois de 5 cm³ de suspension contenant 1 g. 25 de D. D. S. dans l'huile d'arachide.

Malade n° 1. — Sekou S..., L³.

Début du traitement mai 1951. Repos thérapeutique durant les mois de juin-juillet 1952 et reprise le 1er août.

La sulfonémie et la sulfonurie sont suivies pendant deux mois et demi.

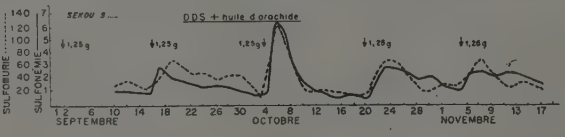


Fig. 1.

La plus forte concentration sanguine observée est de 6 mg. 80 par litre le troisième jour de l'injection, la plus faible de 0 mg. 50 au 14e jour. L'absorption et l'élimination de la D. D. S. sont irrégulières.

Malade n° 2. — Naba S..., L³.

Début traitement mars 1951. Repos en juin et juillet 1952. Reprise le 2 août.

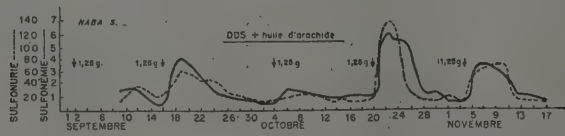


Fig. 2.

Les courbes sont semblables à celles du malade précédent. La sulfonémie varie entre 6 mg. et 0 mg. 30.

Malade n° 3. — Samba S..., T².

Début traitement mars 1952. Repos thérapeutique pendant la 1re quinzaine du mois d'août. Reprise le 18 août.

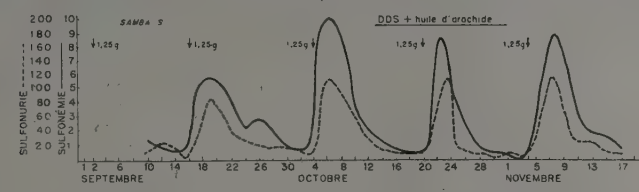


Fig. 3.

Les courbes de sulfonémie et de sulfonurie représentent ici typiquement les variations extrêmes que l'on peut obtenir avec la suspension à 1 g. 25 dans l'huile d'arachide ; concentration sanguine et élimination optima les 3e et 4e jours de l'injection (sulfonémie jusqu'à 10 mg. 5 par litre). Du 11e au 15e jour, il ne subsiste plus que des traces.

Malade n° 4. — Demba D..., L³.

Traité depuis février 1951. Repos en juillet 1952. Reprise le 2 août.

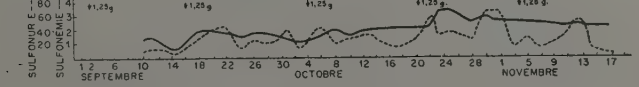


Fig. 4.

L'absorption est progressive et régulière pendant 2 mois 1/2. Le taux sanguin de D. D. S. est presque constant du 1er au 15e jour. La concentration sanguine est satisfaisante (2 à 3 mg. par litre).

Malade n° 5. — Toroga S..., L³.

Début traitement en mars 1951. Repos thérapeutique en juillet 1952. Reprise le 2 août.

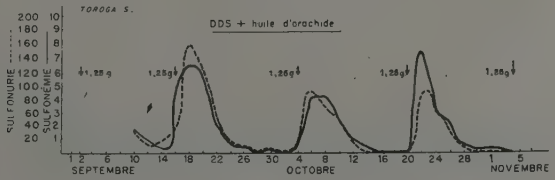


Fig. 5.

Ici encore nous observons une courbe sulfonémique en clocher consécutive à l'injection. Une semaine après le jour du traitement, la concentration sanguine devient insuffisante.

De l'étude de ces différentes courbes, il ressort qu'il y a pour chaque malade traité à la suspension arachide, un facteur personnel important d'absorption. Dans un seul cas, chez le malade n° 4, il existe une absorption progressive et régulière pendant 2 mois 1/2. Dans tous les autres cas, les courbes sont très irrégulières.

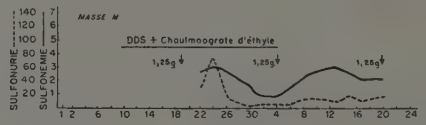
II. — Absorption et élimination de la D. D. S. en suspension dans un véhicule chaulmoogrique

Chaque malade reçoit une injection tous les quinze jours.

A. — *Suspension de 1 g. 25 de D. D. S. dans le chaulmoograte d'éthyle gaïacolé à 4 0/0.*

Malade n° 6. — Massé M..., L².

Début du traitement mars 1951. Repos thérapeutique en juin 1952. Reprise le 1er juillet.

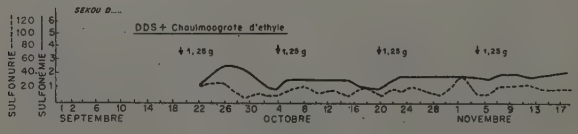


Graphique 6.

L'absorption et l'élimination n'ont pu être suivies que pendant 1 mois. La sulfonémie ne dépasse pas 3 mg. 30 par litre, mais ne descend pas au-dessous de 1 mg. L'élimination urinaire est à peu près constante pendant les 2 semaines qui suivent l'injection.

Malade n° 7. — Sekou D..., L³.

Début traitement mars 1950. Dernier repos thérapeutique en juin 1952. Reprise en juillet.



Graphique 7.

Ce malade a pu être suivi pendant 2 mois. Pendant la première quinzaine, nous trouvons une sulfonémie maximum de 2 mg. 80 et un minimum de 1 mg. Nous voyons ici, chose remarquable, à partir de la deuxième quinzaine, une sulfonémie en plateau, située à 1 mg. 80 par litre, puis 2 mg. à la troisième quinzaine et 2 mg. 20 à la quatrième. Le taux de sulfonémie se maintient très régulièrement pendant la quinzaine. On peut constater que l'accumulation est très faible (0 mg. 20 environ par litre tous les 15 jours).

Malade n° 8. — Acétou D..., L³.
Début traitement en octobre 1950. Pas de repos thérapeutique en 1952.

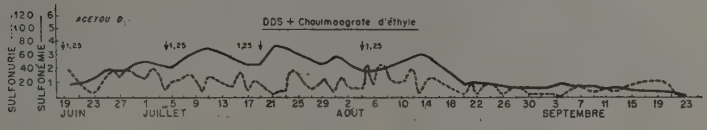


Fig. 8.

Ici encore, nous obtenons une courbe régulière, la sulfonémie variant entre 4 mg. et 2 mg. par litre pendant le traitement. Nous avons pu suivre la sulfonémie de la malade, après arrêt du traitement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de traces de D. D. S. dans les urines ni dans le sang. 15 jours après la dernière injection le taux est encore de 2 mg., la D. D. S. étant entièrement éliminée au bout de 50 jours.

B. — *Suspension de 1 g. 25 de D. D. S. dans un mélange d'huile de chaulmoogra et de chaulmoograte d'éthyle gaïacolé.*

Le chaulmoograte d'éthyle étant assez douloureux et l'huile de chaulmoogra, seule, trop visqueuse pour servir de support commode à une suspension, nous avons cherché à atténuer ces deux inconvénients, avec les 2 préparations suivantes :

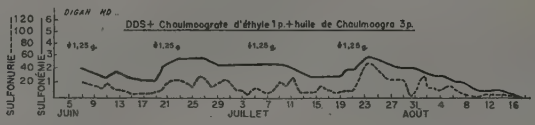
a) Chaulmoograte d'éthyle, 1 partie ;
Huile neutre de chaulmoogra, 3 parties.

b) Chaulmoograte d'éthyle, 1 partie ;
Huile neutre de chaulmoogra, 1 partie.

Ces mélanges sont gaïacolés à 4 o/o.

Malade n° 9. — Digan N' D., L³.
En traitement depuis avril 1950. Dernier repos thérapeutique décembre 1951. Passe au traitement à la suspension « a » le 5 juin 1952.
Sa sulfonémie varie principalement entre 2 et 3 mg par litre. Elle est voisine de celle des malades traités au chaulmoograte d'éthyle D. D. S.

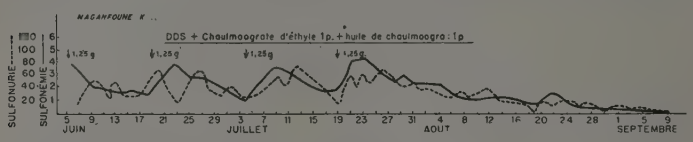
La sulfonémie est de 2 mg. au 16e jour après la dernière injection. La D. D. S. est éliminée au bout d'un mois.



Graphique 9.

Malade n° 10. — Magafoune K., T³.

En traitement depuis septembre 1950. Dernier repos thérapeutique en décembre 1951. Passe au traitement à la suspension « b » le 5 juin 1952.



Graphique 10.

Sa sulfonémie est également comparable à celle des malades traités au chaulmoograte d'éthyle-D. D. S. Elle varie entre 1 et 4 mg. par litre. Dix huit jours après la dernière injection la sulfonémie est de 2 mg. et l'élimination complète après 50 jours.

Au cours de l'étude de la sulfonémie nous avons pu observer que pour des malades n'ayant eu aucun repos thérapeutique pendant 6 mois, l'accumulation était extrêmement faible. Leurs courbes sont semblables à celles des malades soumis au rythme trois mois de traitement, un mois de repos.

L'absorption et l'élimination de la D. D. S. en suspension dans les mélanges huile de chaulmoogra-chaulmoograte d'éthyle étant comparables à celles de la suspension dans le chaulmoograte d'éthyle seul, nous avons retenu le mélange à parties égales, comme étant le plus fluide, le plus commode à injecter, et le moins douloureux.

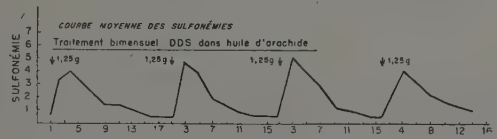
Conclusions

Ces différentes courbes nous montrent — comme l'avait constaté Floch (2) — que, dans le cas des injections bimensuelles de D. D. S. dans l'huile d'arachide, l'absorption est très irrégulière, les limites extrêmes de sulfonémie étant de 10 mg. 5 et de 0 mg. par

litre. L'injection est souvent suivie d'un clocher sulfonémique élevé, entraînant une forte élimination urinaire de D. D. S. De ce fait, la sulfonémie est trop faible au cours de la 2e semaine qui suit l'injection car nous estimons, avec Schneider, et d'après les résultats cliniques que nous avons obtenus, qu'une sulfonémie de 2 à 3 mg. par litre est suffisamment active et dénuée de toute toxicité, ce qui est le but recherché pour une médication de brousse placée sous un contrôle médical parfois difficile à assurer (3).

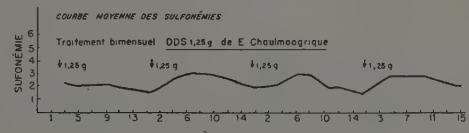
Par contre, dans le traitement par la D. D. S. en véhicule chaulmoogrique (chaulmoograte d'éthyle ou mélange chaulmoograte-huile de chaulmoogra) l'absorption a lieu régulièrement sans clocher, les limites extrêmes de sulfonémie étant de 5 mg. et 1 mg. par litre. L'élimination est plus lente, on trouve encore fréquemment, vers le 13e ou 14e jour, une sulfonémie importante sans jamais rencontrer les taux dérisoires que l'on peut observer après le traitement par la suspension arachide.

Pour avoir une vue d'ensemble encore plus précise, nous avons tracé une courbe moyenne des sulfonémies pour chaque série de malades.



Graphique 11.

La courbe ci-dessus qui concerne la suspension dans l'huile d'arachide, est la courbe moyenne des sulfonémies de 5 malades pour les trois premières quinzaines et de 4 malades pour la quatrième quinzaine. Les chiffres extrêmes de ces moyennes sont de 5 mg. 40 et de 0 mg. 55 de D. D. S. par litre.



Graphique 12.

Cette deuxième courbe obtenue avec des suspensions dans un véhicule chaulmoogrique, a été établie d'après les sulfonémies de

5 malades pour les deux premières quinzaines, et de 4 malades pour les deux autres. Nous nous sommes permis de la tracer d'après des sulfonémies de malades traités depuis plus ou moins longtemps, après avoir observé qu'il y avait très peu de différence entre la teneur du sang en D. D. S. au début du traitement et immédiatement avant la période de repos. Les moyennes sulfonémiques varient entre 2 mg. 90 et 1 mg. 30 de D. D. S.

Plusieurs facteurs semblent intervenir dans cette absorption. Il est certain que la sulfone-mère, substance extrêmement peu soluble dans les milieux biologiques, est absorbée assez lentement étant injectée sous forme microcristalline. La dimension des cristaux de D. D. S. joue probablement un rôle dans la rapidité de l'absorption qui devrait être inversement proportionnelle à leur taille. Dans notre expérimentation, nous avons utilisé la D. D. S. tamisée 120 (cristaux de 200 de longueur maximum). De plus, le facteur individuel d'absorption est important et variable.

L'huile d'arachide ne semble pas apporter un retard appréciable dans l'absorption des microcristaux, si l'on considère la grande irrégularité des sulfonémies observées. Par contre, les molécules des acides gras antilépreux, paraissent s'opposer à la résorption brusque des cristaux de D. D. S. et agir en tant que substance retard. Il est d'ailleurs logique de penser que l'huile d'arachide contenant des glycérides d'acides gras semblables à ceux de l'organisme, ceux-ci sont résorbés beaucoup plus rapidement que les chaulmoogrine et hydnocarpine qui ne sont assimilées qu'après une période de défense.

On a reproché au traitement bimensuel par le chaulmoograte d'éthyle-D. D. S., d'apporter une quantité insuffisante de chaulmoogra, pour qu'on puisse parler d'une association ou d'une synergie thérapeutique, une dose de 5 cm³ de chaulmoogriques tous les quinze jours ne pouvant produire à elle seule d'améliorations cliniques suffisantes. Cependant, il est rationnel d'utiliser dans la suspension de D. D. S., de préférence à un véhicule inerte, un support jouant un rôle retard et thérapeutique. Dans le cas où un traitement hebdomadaire est possible, on pourra combiner la sulfonothérapie-retard avec un traitement chaulmoogrique, réalisant ainsi une association médicamenteuse effective.

Est-il préférable d'obtenir une sulfonémie régulière moyenne et prolongée à une sulfonémie élevée et transitoire ?

Pour répondre à cette question, choisissons un exemple dans lequel la sulfonémie est très élevée, supérieure même à celle obtenue par les injections de D. D. S. dans l'huile d'arachide, sulfonémie s'étalant de 15 mg. à 1 mg. par litre (4). C'est le cas du traitement de Lowe par la D. D. S. buccale hebdomadaire à la dose

de 600 mg. Nous avons observé, avec cette posologie, des améliorations de l'ordre de 95 o/o, mais, leur qualité était cependant bien inférieure à celles obtenues avec des prises quotidiennes de D. D. S., ou avec des injections bimensuelles de suspension dans le chaulmoograte d'éthyle qui donnent des sulfonémies régulières et prolongées. D'ailleurs, Lowe préfère un traitement bihebdomadaire et même quotidien, dans lequel la sulfonémie est moins élevée et plus régulière.

L'absorption retardée et l'activité thérapeutique, nous incitent à donner notre préférence à la suspension de D. D. S., en véhicule chaulmoogrique. La dose bimensuelle de 1 g. 25 nous paraît suffisante, non toxique pour l'Africain (5). Avec les sulfonémies que nous obtenons par le traitement bimensuel, nous n'avons pas observé un seul cas de sulfonorésistance chez les malades que nous suivons depuis 3 ans 1/2. Cette méthode présente, en outre, l'avantage de pouvoir être utilisée largement et sans inconvénient pour un traitement de masse.

Le but que nous recherchons est avant tout de mettre au point des techniques de traitement de brousse, simples, actives, applicables partout sans danger et ne nécessitant qu'un contrôle médical minimum.

Addendum

Dosage de la 4-4'diamino-diphénylsulfone dans le sang.

— Technique de Brownlee (*Lancet*, 1948, 131) et de Simpson (*Int. Journ. Lepr.*, 1949, **17**, 208-210) modifiées par Mlle J. Rayroux et C. Jardin.

Le réactif de copulation de la sulfone diazotée est le Réactif IV de Tréfouël (naphtyldiéthylprolènediamine).

Cette technique permet de retrouver plus de 90 o/o de la D. D. S. introduite expérimentalement, *in vitro*, dans un sang témoin.

Pour accroître encore la précision du dosage, on opère sur le plasmacitraté de préférence au sang total (S. H. Ross).

Réactifs :

R (I) HCl *N*.

R (II) Acide trichloracétique 15 o/o.

R (III) Acide trichloracétique à 7,5 o/o.

R (IV) Nitrite de sodium à 50 o/o.

R (V) Nitrite de sodium à 0,10 o/o (à préparer extemporanément par dilution de R IV).

R (VI) Solution de sulfamate d'ammonium à 1,5 o/o.

R (VII) Naphtyldiéthylènediamine (Réactif IV de Tréfouël) à 0,10 o/o.

R (VIII) Solution-mère aqueuse de 4-4' diamino-diphénylsulfone au 1/10.000 (la dissolution est assez lente).

R (IX) Solution-fille de D. D. S. au 1/100.000 (10 par cm³) à préparer extemporanément.

Les réactifs R (IV), R (VI) et R (VII) sont à conserver à la glacière.

Dosage. — Dans un verre à pied, mesurer successivement :

1 cm³ de plasma citraté.

10 cm³ HCl *N*.

Mélanger et, 5 minutes après, ajouter peu à peu :

4 cm³ d'acide trichloracétique à 15 o/o.

Filtrer aussitôt sur Joulie.

Prélever 10 cm³ du filtrat dans un tube calibré (20 cm. sur 20 cm. par exemple).

Gamme. — Préparer une gamme dans des tubes calibrés (les volumes sont indiqués en cm³).

	Tube témoin	Tube 0,5	1	2	3	4	5
Solution de D. D. S. à 10 par cm³	0	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50
Eau distillée	1	0,95	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50
HCl *N*	10	10	10	10	10	10	10
Acide trichloracétique à 7,5 o/o	4	4	4	4	4	4	4

Mélanger après chaque addition. Enlever 5 cm³ dans chaque tube en fin d'opération.

(On utilise, dans les témoins, un acide trichloracétique à 7,5 o/o, considérant que 50 o/o environ de l'acide sont utilisés, dans le cas du plasma, pour précipiter les protéines).

Placer les tubes dans un panier en fil de fer et les laisser dans la glace pendant 1/2 heure, ainsi que les réactifs V, VI et VII.

Ajouter successivement dans chaque tube :

1 cm³ de nitrite à 0,10 o/o. Mélanger. Attendre 5 minutes.
1 cm³ de sulfamate à 1,5 o/o. Mélanger. Attendre 5 minutes.
1 cm³ de réactif de Tréfouel. Mélanger.

Laisser 15 minutes à l'obscurité.

Ajouter dans chaque tube : 2 cm³ d'alcool isoamylique. Agiter pour extraire la matière colorante (clarifier le cas échéant, par quelques gouttes d'alcool méthylique).

Comparer les tubes sur fond blanc. La coloration obtenue dans l'anneau isoamylique du dosage peut être intermédiaire. Dans ce

cas, il est nécessaire de l'égaliser avec celle du tube de la gamme qui a la coloration immédiatement plus faible, par l'addition d'alcool isoamylique (0 cm³ 25 à la fois). La teinte est stable pendant 30 minutes.

Cette technique, très sensible, permet d'apprécier des quantités trop faibles (0,25) pour être dosées couramment à l'électrophotomètre.

Si l'on peut prévoir la quantité de D. D. S. à doser, il est inutile de préparer la gamme-étalon en entier. On peut également l'étendre jusqu'à 10.

En tenant compte des temps à respecter *rigoureusement* pour les réactions de diazotation et de copulation, on peut faire 6 à 7 dosages simultanément.

Dosage de la 4-4'diaminodiphénylsulfone dans les urines.

Technique de P. Dubost (6) modifiée par C. Jardin.

Les réactifs utilisés sont les mêmes que pour le dosage de la sulfonémie.

Dosage. — Faire une hydrolyse de 60 minutes au bain-marie bouillant, sur :

5 cm³ d'urines.

5 cm³ d'acide chlorhydrique N.

Refroidir. Diluer à 100 cm³ avec de l'eau. Prélever selon les quantités présumées de D. D. S., de 1 cm³ à 2 cm³ 5 de cette urine diluée au 1/20 (en général 2 cm³). Ajouter :

Acide trichloracétique à 15 o/o 1 cm³.

Eau distillée q. s. p. 5 cm³.

Gamme. — Traiter dans les mêmes conditions une urine témoin ayant une teinte voisine de celle de l'urine du dosage. La diluer de la même manière (au 1/20). La solution-fille de D. D. S. à 10 par centimètre cube sera préparée par dilution au 1/10 de la solution-mère dans cette urine diluée.

Préparer la gamme dans des tubes calibrés : (les volumes sont indiqués en cm³).

	Tube témoin	Tube 0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Solution de D. D. S. à 10 par cm³ . .	0	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1
Urine témoin au 1/20.	2	1,95	1,90	1,80	1,70	1,60	1,50	1,40	1,30	1,20	1,10	1
Acide trichloracétique à 15 o/o . .	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Eau distillée . . .	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Les réactions se font également dans la glace.

Ajouter dans chaque tube :

— 0 cm³ 5 de nitrite à 0,10 o/o. Mélanger. Attendre 3 minutes.
— 0 cm³ 5 de sulfamate d'ammonium à 0,50 o/o. (R (VI) dilué au 1/3). Mélanger. Attendre 2 minutes.
— 0 cm³ 5 de réactif de Trépouel à 0,10 o/o. Mélanger.

Laisser 10 minutes à l'obscurité.

Ajouter 5 cm³ d'alcool à 95° pour solubiliser le colorant. Tremper les tubes dans l'eau chaude pour les ramener à la température de la pièce et éviter ainsi la condensation d'humidité pendant la lecture. Lire au photocolorimètre (= 520) ou à l'électrophotomètre. Si l'on a utilisé 2 cm³ de l'urine diluée au 1/20 il suffira de multiplier le résultat du dosage par 10 pour avoir la concentration par litre.

Remarque I. — Les dilutions dans l'urine témoin ont pour but d'éliminer la coloration parasite jaune-bistre de l'urine qui a été soumise à l'hydrolyse, en donnant dans la gamme des teintes comparables à celle de l'urine du dosage.

Certains auteurs recommandaient de diluer l'urine, après hydrolyse, jusqu'à ce que sa teinte soit presque imperceptible. Mais ceci est inutile, la coloration due à la réaction de Marshall diminuant dans la même proportion, et le rapport de l'une et de l'autre demeurant finalement le même.

Nous préférons, pour avoir des teintes (bois de rose) similaires, préparer la gamme dans les mêmes conditions que l'urine du dosage.

Remarque II. — Les teintes (dues à la coloration de l'urine) varient d'un prélèvement à l'autre. En étalonnant un électrophotomètre au préalable on s'expose à voir ses résultats faussés. Il est préférable de préparer une gamme étalon pour chaque dosage, du moins lorsque les teintes des urines sont nettement d'intensité différentes.

Remarque III. — Dans le cas où la coloration est d'intensité faible, on peut faire une extraction amylique, comme il est indiqué dans le dosage de la sulfonémie.

Remarque IV. — Il va sans dire que, tant pour l'urine que pour le sang, la réaction est extrêmement sensible (limite O 25) et doit être faite dans une verrerie parfaitement propre (lavages au mélange sulfochromique, carbonate de soude, etc.) loin de toute cause de souillure, et notamment d'un endroit où l'on manipule une arylamine.

Service Général d'Hygiène Mobile
et de Prophylaxie de l'A. O. F.
Institut Marchoux, Bamako, Soudan Français.

Bibliographie

1. Schneider (J.), Mlle Rayroux (J.). — Traitement de la Lèpre par les sulfones. Concentration sanguine et élimination urinaire de la D. D. S. et d'un de ses dérivés après injections espacées de suspension huileuses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, 43, 10.
2. Floch (H.), Destombes (P.), Lecuiller (A.). — Sur l'emploi de la sulfone-mère en suspension huileuse. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 103.
3. Laviron (P.), Lauret (L.), Schneider (J.). — Traitement de la Lèpre par des injections espacées de D. D. S. dans le chaulmoograte d'éthyle. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44. 5-6.
4. Chaussinand (R.). — Aspect actuel du problème thérapeutique de la Lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 765-773.
5. Brouet (G.) et Marche (S.). — Accidents thérapeutiques liés à l'emploi des sulfones. *Thérapie*, n° 4 *bis*, 1951, 332.
6. Rayroux (Mlle J.). — Communication personnelle.

ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ DU BACILLE DE WHITMORE AUX ANTIBIOTIQUES *IN VITRO* ET CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE MÉLIOÏDOSE

Par L. CHAMBON, P. de LAJUDIE et J. FOURNIER (*)

Les travaux tendant à préciser le degré de sensibilité du bacille de Whitmore aux antibiotiques donnent des résultats assez concordants.

La pénicilline et la streptomycine sont sans action, ainsi qu'il ressort des expériences de Mirick et al. (1), de Harries (2), de Miller et al. (3), de Green et Mankikar (4).

La terramycine et l'auréomycine, parfois inhibitrices *in vitro*, sont inactives *in vivo*, ainsi que l'a montré Cruickshank (5).

La néomycine se comporte de même dans les expériences de Brygoo (6).

Deux d'entre nous, de Lajudie et Chambon (7), appliquant la méthode des dilutions sériées à l'étude de 24 souches de *M. pseudomallei*, constatèrent que 3 étaient sensibles à l'auréomycine, 1 à la terramycine et qu'aucune n'était inhibée par la pénicilline, ni par la streptomycine, ni par la polymyxine, ni par la bacitracine, ni par la magnamycine, ni par la viomycine.

Le chloramphénicol, par contre, apparaît comme l'antibiotique le plus actif aussi bien en clinique qu'au laboratoire. L'accord est là-dessus unanime. Cependant les concentrations efficaces varient dans une assez large mesure selon les techniques de titrage adoptées par les différents expérimentateurs.

(*) Séance du 13 janvier 1954.

La méthode de diffusion en gélose a donné à Green et Mankikar (4) une zone d'inhibition de 24 mm. pour une concentration de 60 µg./ml.

La méthode des dilutions sériées en tubes a donné à Cros et Demarchi (8) un taux bactériostatique de 8 µg./ml. La même méthode, entre les mains de Brygoo (9), a indiqué un taux bactériostatique de 79 mg./ml. et un taux bactéricide de 121,5 µg./ml. Toujours selon la même méthode, de Lajudie et Chambon (7) ont noté des concentrations inhibitrices variant entre 6,25 et 12,5 µg./ml. et des concentrations bactéricides comprises entre 12,5 et 50 µg./ml. (exception faite pour une souche pour laquelle le taux bactéricide atteignait 100 µg./ml.).

Chez le cobaye, Brygoo (*loc. cit.*), n'obtient qu'une action retardatrice sur la mort de l'animal avec une dose de 150 µg./ml.

En clinique, l'efficacité du chloramphénicol est universellement reconnue. Cependant on a observé quelques échecs et ces échecs ont amené les cliniciens à se retourner vers les associations d'antibiotiques.

* * *

Les associations d'antibiotiques n'ont longtemps été choisies que par des moyens assez empiriques. Récemment, Chabbert et al. (10) (11) ont mis au point une méthode rationnelle permettant d'évaluer le pouvoir bactéricide des antibiotiques isolés ou associés.

Au cours du présent travail, nous appliquons cette méthode et deux autres techniques de titrage à l'étude antibiogrammatique de 31 souches de *M. pseudomallei* isolées chez l'homme à Saigon (*). Nous comparons les résultats fournis par chacune d'elle. Enfin, en regard des renseignements ainsi acquis *in vitro*, nous exposons les renseignements d'ordre thérapeutique tirés des observations de 10 cas humains de mélioïdose observés récemment à Saigon et traités par les antibiotiques.

A. — Action des antibiotiques isolés

1° *Techniques.*

a) Comme méthode de diffusion en gélose, nous avons choisi la technique des disques de l'Institut Pasteur. Les bacilles de Whitmore sont ensemencés de façon à obtenir des colonies qui commencent à se séparer sur une gélose à 1,5 o/o, pH 7,4 coulée en boîte de Pétri sur une épaisseur de 4 mm. ; les caractères de croissance du bacille de Whitmore étant comparables à ceux des pyo-

(*) Plusieurs de ces souches nous ont été fournies par le Médecin-Capitaine Bress (Laboratoire d'Armée des F. T. E. O.) que nous remercions ici.

gènes, nous avons pu faire une lecture semi-quantitative en nous rapportant au tableau de concordance établi par Chabbert pour l'interprétation des résultats donnés par la méthode des disques.

b) Parmi les méthodes de dilutions sériées en tubes, nous avons choisi celle que recommandent Chas. Pfizer et C°. Dans cette technique, l'inoculum est une dilution à 10-4 en bouillon d'une culture de 24 heures à 37°. Les antibiotiques sont utilisés à des concentrations allant de 0 à 100 unités ou µg. par millilitre. Le point limite choisi correspond à l'inhibition totale de la croissance après 24 heures d'étuve à 37°. Le milieu utilisé est un bouillon nutritif ordinaire. Pour la plupart des souches nous avons, de plus, recherché le pouvoir bactéricide total apprécié, après 48 heures d'étuve à 37°, par la stérilité de tubes de milieu liquide ensemencés à partir des tubes tests.

2° *Résultats.*

a) *Technique des disques.* — Le tableau I ci-dessous rend compte des résultats obtenus.

Tableau I

Souches	Diamètre de la zone d'inhibition en millimètres				
	Pénicilline	Strepto-mycine	Chloramphé-nicol	Aurèomycine	Terramycine
C.133	0	0	35	12	0
C.139	0	0	35	17	0
C.141	0	0	32	16	11
C.144	0	0	35	22	16
51.254	0	0	35	20	20
51 271	0	0	32	20	12
51.272	0	0	32	20	18
51.274	0	0	33	20	16
51.286	0	0	35	18	20
51.352	0	0	30	13	0
51.423	0	0	32	20	12
51.433	0	0	35	20	16
52.481	0	0	35	18	18
52.492	0	0	25	15	0
52.531	0	0	27	0	15
52.92	0	0	34	20	18
52.95	0	0	32	20	20
53.60	0	0	38	25	22
53.137	0	0	32	20	20
53.328	0	0	35	20	15
53.412	0	0	31	22	11
53.430	0	0	28	14	0
53.484	0	0	34	22	15
53.489	0	0	33	18	14
53.490	0	0	35	16	0
53.491	0	0	36	18	0
53.498	0	0	35	17	12
53.500	0	0	35	17	0
53.526	0	0	36	20	20
53.502	0	0	0	0	0
53.512	0	0	0	0	0

TABLEAU II

Antibiotiques	Souches sensibles			Souches limites			Souches échappant au traitement			Souches résistantes		
	D. mm.	Concentration inhibitrice	Nombre	D. mm.	Concentration inhibitrice	Nombre	D. mm.	Concentration inhibitrice	Nombre	D. mm.	Concentration inhibitrice	Nombre
P.	> 30	< 0,10 U./ml.	0	30-20	0,1-1 U.O./ml.	0	20-10	1-10 U.O./ml.	0	Pas d'inhibition	10 U O./ml.	31
S.	> 28	< 1 µg./ml.	0	28-20	1-10 µg./ml.	0	20-10	10-100 µg./ml.	0		100 µg./ml.	31
C.	> 30	< 3 µg./ml.	25	30-20	3-20 µg./ml.	4	20-10	20-100 µg /ml.	0		100 µg./ml.	2
A.	> 25	< 1,5 µg./ml.	0	25-20	1,5-8 µg./ml.	4	20-10	8-100 µg./ml.	24		100 µg./ml.	3
T.	> 28	< 1,5 µg./ml	0	28-20	1,5-8 µg./ml.	1	20-10	8-100 µg./ml.	20		100 µg./ml.	10

D'après le tableau de concordance établi par CHABBERT, nos 31 souches peuvent être classées comme l'indique le tableau II ci-dessous.

b) *Technique des dilutions sériées en tubes.* — Le tableau III ci-dessous expose les résultats obtenus.

TABLEAU III

Taux limites d'inhibition (U. O. ou µg./ml.)						
N° des souches	Pénicilline	Streptomycine	Chloramphénicol		Terramycine	Auréomycine
			Bactériostatique	Bactéricide		
C.133	100	> 100	12,5	100	12,5	6,25
C.139	50	100	6,25	12,5	12,5	6,25
C.141	50	100	6,25	25	12,5	12,5
C.144	100	100	12,5	25	3,125	12,5
51.254	50	> 100	12,5	50	12,5	12,5
51.271	50	25	12,5	50	12,5	25
51.272	100	> 100	12,5	25	12,5	12,5
51.274	100	100	12,5	50	12,5	6,25
51.352	25	25	6,25	50	50	50
52.286	25	100	12,5	50	12,5	25
52.423	25	100	12,5	50	12,5	50
52.433	12,5	25	6,25	—	12,5	25
52.481	50	50	12,5	12,5	25	25
52.492	50	50	12,5	25	12,5	25
52.531	25	—	12,5	50	12,5	50
5.292	50	100	6,25	—	12,5	25
5.295	50	100	12,5	50	12,5	12,5
5.360	25	25	12,5	—	12,5	12,5
53.137	25	100	12,5	50	12,5	25
53.328	50	100	12,5	25	25	25
53.412	100	100	12,5	50	12,5	25
53.430	100	100	12,5	50	12,5	12,5
53.484	50	100	6,25	25	3,125	6,25
53.489	100	100	6,25	—	6,25	12,5
53.490	100	100	12,5	25	12,5	12,5
53.491	100	100	12,5	—	12,5	12,5
53.498	100	100	6,25	25	6,25	6,25
53.500	50	100	12,5	—	12,5	12,5
53.526	100	100	6,25	50	6,25	12,5
53.502	50	25	100	—	100	100
53.522	100	100	100	—	50	25

En rapportant les taux limites indiqués ci-dessus aux concentrations d'antibiotiques qu'on peut obtenir dans le sang, nos 31 souches se classent de la façon indiquée par le tableau IV ci-dessous.

Le chloramphénicol s'avère ainsi l'antibiotique le plus, et pratiquement le seul, efficace. Dans nos expériences, son action bactéricide paraît très limitée. Mais il convient de rappeler que ces expé-

riences déterminent le pouvoir bactéricide total sur un inoculum moyen et que, par suite de la discontinuité de la gamme, l'erreur peut être du simple au double à un tube de dilution près.

Tableau IV

Antibiotiques	Concentration sanguine moyenne	Souches sensibles		Souches échappant au traitement
P.	0,1-10 U. O./ml.	0		31
S.	1-10 µg./ml.	0		31
Chl.	3-20 µg./ml.	Act. bactériostat.	Act. bactéricide	2
		29	2	
T.	1,5-8 µg./ml.	5		26
A.	1,5-8 µg./ml.	5		26

B. — Action des associations d'antibiotiques

Nous avons apprécié la sensibilité de nos souches aux associations d'antibiotiques en utilisant la méthode de détermination du pourcentage des survivants proposée par Chabbert. Toutefois nous avons ajouté l'auréomycine aux quatre antibiotiques indiqués par l'auteur et nous avons fait toutes les dilutions avec du bouillon peptoné. Ceci pour nous placer dans les mêmes conditions que pour l'étude de l'action des antibiotiques isolés par la méthode des dilutions sériées, étude pour laquelle nous nous sommes conformés aux indications données par Chas. Pfizer et C° pour l'utilisation de leur trousse aide-diagnostic.

Nous avons employé les antibiotiques aux concentrations suivantes :

Pénicilline. . . . . 10 U. O./ml.
Streptomycine. . . . . 10 µg./ml.
Chloramphénicol. . . . . 15 µg./ml.
Auréomycine . . . . . 5 µg./ml.
Terramycine . . . . . 5 µg./ml.

Si l'on classe les 31 souches d'après les pourcentages de survivants au chloramphénicol, les diverses associations donnent les résultats suivants :

TABLEAU V

o/o de survivants au chloramphénicol		Synergie				Indifférence				Antagonisme			
		Association				Association				Association			
o/o	Nombre de souches	C+P	C+S	C+T	C+A	C+P	C+S	C+T	C+A	C+P	C+S	C+T	C+A
0,01	13												
0,1	8	5	5	4	8	12	15	20	15	8	5	1	2
1	4												
10	3	3	3	3	3								
100	1	1	1	1	1								
+ de 100	2					2	2	2	2				

C. — ANALYSE DES RÉSULTATS « IN VITRO »

Les résultats de la méthode des disques et ceux de la méthode des dilutions sériées en tubes ne sont pas exactement superposables. Mais les uns comme les autres indiquent que toutes les souches présentent une sensibilité plus ou moins grande au chloramphénicol.

L'action du chloramphénicol se montre la suivante :

1° Il exerce une action bactéricide nette sur 25 des 31 souches (0,01 à 1 o/o de survivants). Pour ces 25 souches, les associations s'avèrent le plus souvent indifférentes. Les effets de synergie et d'antagonisme n'obéissent à aucune règle précise et n'expriment que des variations très faibles du pouvoir bactéricide des associations par rapport à celui du chloramphénicol.

2° Il exerce une action bactéricide partielle (10 o/o de survivants) sur 3 souches (53.498, 53.500 et 53.526) provenant d'un même malade. On observe, en ce qui concerne ces 3 souches, une certaine synergie des associations, en particulier de l'association « chloramphénicol + auréomycine » (0,1 à 1 o/o de survivants).

3° Son action bactéricide est nulle (100 o/o de survivants) pour une souche (52.492) sur laquelle l'association la plus efficace (1 o/o de survivants) est l'association « chloramphénicol + auréomycine ».

4° Il n'exerce aucune action bactériostatique ni bactéricide sur deux souches (53.502 et 53.522) pour lesquelles il s'agit d'une résistance acquise *in vivo*. Il en sera question ci-dessous. Les associations d'antibiotiques n'ont, dans leur cas, aucun effet synergique.

Nous pouvons donc conclure que, *in vitro*, à la concentration de 15 µg./ml., le chloramphénicol se montre nettement bactéricide pour la majorité des souches de *M. pseudomallei* (25 sur 31). L'effet synergique des associations d'antibiotiques est d'autant plus net que la résistance du germe à l'action bactéricide du chloramphénicol s'accroît. Avec la souche la plus résistante (52.492) la synergie la meilleure est donnée par l'association « chloramphénicol + auréomycine ». Cette action synergique ne s'exerce pas sur deux souches ayant acquis leur résistance *in vivo*.

D. — Renseignements fournis par les observations des malades traités par les antibiotiques

Avant de tirer des conclusions thérapeutiques des expériences ci-dessus, il convient d'en comparer les résultats à ceux que l'on obtient en clinique. Nous disposons pour cela de dix observations réparties en deux séries. Pour cinq d'entre elles (1re série), il s'agit de comparaisons faites *a posteriori*, les tests *in vitro* n'ayant été pratiqués qu'après la guérison ou la mort des malades; la thérapeutique des cinq autres (2e série) fut, au contraire, conduite d'après les résultats des tests *in vitro* (*).

1° *Première série.*

L'examen des cinq premières observations, publiées par Collomb et Boube (12), donne lieu aux remarques suivantes :

a) Dans deux formes septicémiques à localisation pulmonaire (Ali B. B. et Dej.), l'administration de chloramphénicol à une dose moyenne de 3 g. par jour (30 à 50 g. par cure) associé ou non à d'autres antibiotiques (pénicilline et streptomycine en particulier) fut toujours suivie d'un amendement de tous les signes cliniques (apyrexie, guérison apparente des lésions pulmonaires, reprise de l'état général); mais il se produisit dans les deux cas une ou deux rechute dès que cessa la thérapeutique. L'évolution fut longue, quoique favorable.

Le chloramphénicol fit preuve cependant d'une action bactéricide très nette (0,01 à 0,1 o/o de survivants) sur les souches isolées par hémoculture ou par culture des crachats de ces malades (souches 51.271, 51.272, 52.92 et 52.95), sans bénéfice des associations d'antibiotiques. Notons que chez l'un de ces malades, rapa-

(*) La représentation graphique des observations est faite selon un schéma emprunté à E. Martin et coll. (11).

trié sanitaire, une souche de bacille de Whitmore résistante au chloramphénicol a été isolée par culture de crachats à l'Hôpital Percy à Paris ainsi que l'ont relaté Duroux et coll. (14) (fig. 1).

b) Chez deux autres malades, également atteints de formes septicémiques à localisation pulmonaire (Wladi. et Guil.), l'évolution fut totalement différente.

Le premier guérit après une seule cure de chloramphénicol. La souche de bacille de Whitmore isolée des crachats (52.433) se montra très sensible à cet antibiotique (0,01 o/o de survivants).

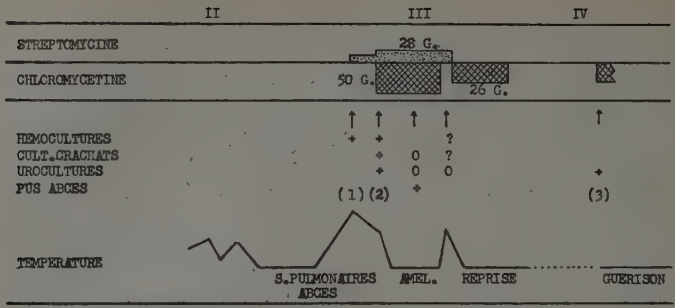
Le second mourut après 10 jours de traitement par le chloramphénicol (4 g. par jour), bien que, *in vitro*, cet antibiotique agissant sur la souche isolée du malade ne laissât que 0,01 o/o de survivants. Il faut signaler que, dans ces deux cas, le bacille de Whitmore était associé à des staphylocoques pathogènes et que ceux isolés du second malade (cas mortel) se montrèrent *in vitro* résistants à tous les antibiotiques.

c) La dernière observation montre une évolution digne de retenir l'attention. Il s'agit encore d'une mélioïdose à forme pulmonaire (Gir.). Le malade fut d'abord traité par l'auréomycine; après une chute thermique de courte durée, on isola par hémoculture un bacille de Whitmore (souche 52.492). Ce germe se montra résistant *in vitro* à l'auréomycine et le chloramphénicol laissa 100 o/o de survivants. Et, de fait, malgré l'administration de 3 g. par jour de chloramphénicol (65 g. au total), le malade continua à présenter des poussées fébriles et le bacille de Whitmore fut retrouvé plusieurs fois dans les crachats en culture pure. Une de ces souches, testée par la technique des disques (lecture qualitative), se montra alors résistante au chloramphénicol et sensible à l'auréomycine (cette souche n'a pas été conservée et nous n'avons pu en faire une étude plus complète). Une apyrexie qui paraît définitive et une amélioration de l'état général firent suite au traitement par l'auréomycine. Le malade a été rapatrié.

2° *Deuxième série.*

L'examen des cinq autres observations donne lieu aux remarques suivantes :

a) L'un des malades [Holm., observation de Collomb et Boube (*loc. cit.*)] fut atteint de mélioïdose à forme septicémique sans localisation décelable. Au cours du premier mois d'évolution, un traitement par de nombreux antibiotiques n'amène aucune amélioration. L'hémoculture permit d'isoler une souche de bacille de Whitmore (souche 53.328) très sensible *in vitro* au chloramphénicol (0,01 o/o de survivants). 71 g. de cet antibiotique furent



ACTION BACTERICIDE DES ANTIBIOTIQUES

S. 52.92 (1)

	P	S	C	T	A
P	+	+	0,1	+	+
S		+	0,01	+	+
C			0,01	0,01	0,01
T			% de	+	+
A			Survivants		+

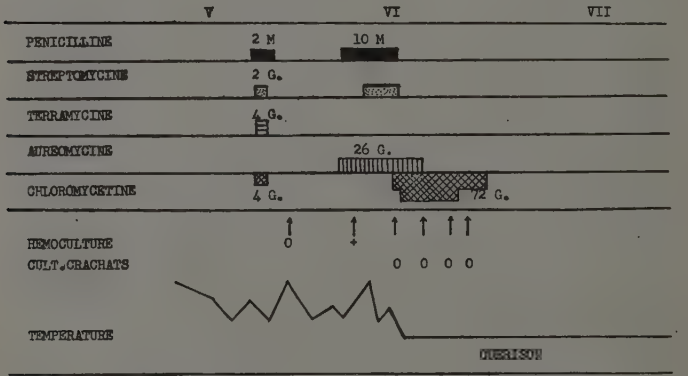
S. 52.95 (2)

	P	S	C	T	A
P	+	+	0,01	+	+
S		+	0,01	+	+
C			0,01	0,01	0,01
T			% de	+	+
A			Survivants		+

TAUX INHIBITEURS (U.O. ou µg/ml)
(TECH. DES DILUTIONS)

ANT.	(1)	(2)	(3)
P	50	50	-
S	100	100	-
C	6,25	12,5	S.résistant
T	12,5	12,5	-
A	25	12,5	S.sensible

FIG : 1



ACTION BACTERICIDE DES ANTIBIOTIQUES (S. 53.328)

	P	S	C	T	A
P	+	+	0,01	+	+
S			0,1	+	+
C			0,01	0,01	0,01
T			% de	+	+
A			Survivants		+

TAUX INHIBITEURS (U.O. ou µg/ml) (S. 53.328)

ANT.	T.DISQUES	T.DILUTIONS
P	>100	50
S	>100	100
C	< 3	12,5
T	8-100	25
A	8-100	25

FIG : 2

Essai graphique de comparaison entre l'évolution de la maladie et les antibiogrammes des souches isolées des malades (4 cas).

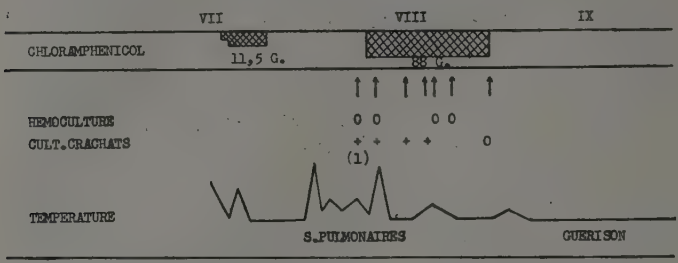
administrés en 17 jours. Après deux mois d'observation on put conclure à une guérison clinique complète (fig. 2).

b) Deux autres malades présentèrent une forme pulmonaire. Les hémocultures furent toujours négatives. Les souches de bacille de Whitmore isolées des crachats étaient sensibles *in vitro* au chloramphénicol qui ne laissait que 0,1 o/o de survivants pour l'une (53.412) et 1 o/o pour l'autre (53.430). Les associations « chloramphénicol + auréomycine » et « chloramphénicol + terramycine » étaient synergiques *in vitro* (0,01 o/o de survivants), mais l'action bactéricide du chloramphénicol parut suffisante.

L'évolution de la maladie se révéla fort différente chez ces deux malades.

Del R... (observation de Collomb et Boube, *loc. cit.*) fut cliniquement et radiologiquement guéri après une cure de chloramphénicol à la dose de 4 g. par jour pendant 21 jours, une première cure de 11 g. 5 ne représentant qu'une ébauche de traitement alors que le diagnostic n'était pas encore fait (fig. 3).

Sal. Ben B... (fig. 4) (observation de Collomb et Boube, *loc. cit.*) était atteint, au moment de son hospitalisation, de lésions pulmonaires avancées (opacité hétérogène excavée du lobe moyen droit et perte de substance arrondie finement cerclée dans la région rétroclaviculaire gauche). Il reçut dans un premier temps 16 g. 5 de chloramphénicol qui amena une nette amélioration des signes cliniques et radiologiques, amélioration que l'on pensa maintenir par une association « terramycine + adiazine ». Mais la reprise de la température et la présence de bacille de Whitmore dans les crachats firent recourir à l'association « chloramphénicol + auréomycine », puis « chloramphénicol + terramycine » (0,01 o/o de survivants) pour tenter de stériliser les foyers pulmonaires. Malgré la chute de la température, l'état général resta mauvais, les signes pulmonaires s'aggravèrent; trois fois le bacille de Whitmore fut retrouvé dans les crachats; la souche isolée le 29 août (53.484) présenta à peu près les mêmes caractères de sensibilité aux antibiotiques que celle isolée au début de la maladie (53.412); le 5 septembre on isola une souche (53.502) devenue brusquement résistante *in vitro* à tous les antibiotiques et à leurs associations; la reprise du traitement par le chloramphénicol n'empêcha pas l'exitus. D'importantes lésions pulmonaires (perte de substance, abcès de dimensions variables) furent trouvées à l'autopsie. Une souche isolée des lésions pulmonaires à l'autopsie se montra résistante *in vitro* à tous les antibiotiques et à leurs associations (souche 53.522).

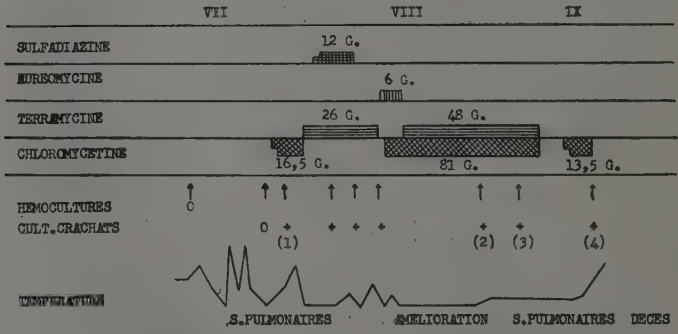


ACTION BACTERICIDE DES ANTIBIOTIQUES S. 53.430 (1)

TAUX INHIBITEURS (U.O. ou γg/ml) S. 53.430 (1)

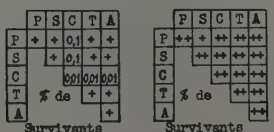
ANT.	T.DISQUES	T.DILUTIONS
P	> 100	100
S	> 100	100
C	< 3	12,5
T	>100	12,5
A	8-100	12,5

FIG : 3



ACTION BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS

S.53412(1)et 53484(2) S.53502(3)et 53522(4)



TAUX INHIBITEURS (U.O. ou γg/ml) (TECH. DES DILUTIONS)

ANT.	(1)	(2)	(3)	(4)
P	100	50	50	100
S	100	100	25	100
C	12,5	6,25	>100	100
T	12,5	3,125	100	50
A	12,5	6,25	100	25

FIG : 4

c) Pour les deux derniers malades, Urs... et Niou... (observation du docteur Willm), il s'agit de mélioïdose à forme septicémique avec localisation sur les voies urinaires.

Le premier, traité dès le début de l'affection, guérit rapidement après l'administration de 40 g. de chloramphénicol. Les souches isolées par hémocultures (53.490) et par uroculture (53.491) étaient très sensibles *in vitro* au chloramphénicol (0,1 o/o de survivants).

Le second malade est encore en traitement.

*
* *

Le bacille de Whitmore est donc en règle générale sensible au chloramphénicol qui, *in vitro*, ne laisse que de 0,01 à 1 o/o de survivants. *In vitro* comme chez les malades les associations d'antibiotiques sont alors pratiquement indifférentes. Mais les résultats thérapeutiques dépendent de la précocité du traitement et de la forme clinique de la maladie : les septicémies à bacille de Whitmore guérissent rapidement; les sentico-pyohémies peuvent au contraire être marquées par de nombreuses rechutes et par une évolution prolongée (généralement favorable).

Quatre souches seulement sur 31 présentent une résistance nette à l'action bactéricide du chloramphénicol (10 à 100 o/o de survivants).

Certaines associations d'antibiotiques, en particulier les associations « chloro + auréomycine » et « chloro + terramycine » se sont avérées synergiques *in vitro*. L'avenir nous dira s'il en est de même *in vivo*.

Le danger est de voir apparaître au cours du traitement une résistance du bacille de Whitmore au chloramphénicol. C'est un fait qui a été signalé par Caubet (13) à Saigon, par Duroux (14) à Paris et par Prévot (15) à Hanoi.

L'observation de Sal... B. B. que nous rapportons plus haut (fig. 4) constitue un exemple typique de résistance au chloramphénicol acquise *in vivo*, phénomène dont Chabbert (16) a souligné la rareté. Cette résistance est d'installation brusque. Dans les 3 cas que nous connaissons, elle semble avoir été favorisée par la présence d'abcès pulmonaires (Dej., Sal. et Gir.).

Les associations d'antibiotiques n'ont eu aucun effet synergique *in vitro* sur les souches 53.502 et 53.522. Il existait de plus, pour ces deux souches, une résistance croisée entre le chloramphénicol, la terramycine et l'auréomycine. Ce n'est pas là un fait général puisque Caubet (*loc. cit.*) et Duroux (17) signalent l'apparition d'une sensibilité à l'auréomycine en même temps que se développe la résistance au chloramphénicol.

Cependant Kaipenen (18) et Monnier (19) ont montré que cette résistance croisée peut apparaître, avec les bacilles Gram négatifs, quelle que soit la combinaison étudiée. La terramycine et l'auréomycine n'ayant d'autre part qu'une action bactériostatique sur de rares souches de bacille de Whitmore, leur emploi ne semble pas indiqué, dans les formes septico-pyohémiques de mélioïdose tout au moins, en dehors du cas bien précis de souches sensibles à l'auréomycine et résistantes au chloramphénicol.

L'issue fatale qui caractérisa l'évolution d'une forme septico-pyohémique de mélioïdose (Gui...) paraît en contradiction avec les indications des antibiogrammes; le chloramphénicol avait en effet une action bactéricide nette sur la souche de bacille de Whitmore en cause (0,01 o/o de survivants), mais nous avons vu qu'une staphylococcie pulmonaire associée assombrissait le pronostic.

Conclusions

Le chloramphénicol est le seul antibiotique bactéricide pour la plupart des souches de bacille de Whitmore : il demeure l'antibiotique de choix pour le traitement d'une maladie qui prend souvent l'allure d'une septico-pyohémie.

Une résistance au chloramphénicol acquise *in vivo* et une résistance croisée entre cet antibiotique, l'auréomycine et la terramycine peuvent apparaître au cours du traitement des mélioïdoses à forme pulmonaire sans nécessairement se traduire par une évolution fatale. Ces deux derniers antibiotiques n'ont que rarement un effet bactériostatique et ne doivent pas être employés isolément. Les associations d'antibiotiques sont indifférentes.

Dans quelques rares cas, dès le début de la maladie, une résistance partielle ou totale à l'effet bactéricide du chloramphénicol peut se manifester; certaines associations d'antibiotiques sont alors synergiques, en particulier l'association chloramphénicol + auréomycine ou chloramphénicol + terramycine. C'est là une notion nouvelle dont l'application ne pourra être fructueuse qu'autant que la clinique et le laboratoire collaboreront étroitement, mais qui devrait permettre d'améliorer le pronostic de certaines formes septico-pyohémiques de la mélioïdose.

Institut Pasteur de Saigon.

Bibliographie

1. Mirick (G. S.) et coll. — *J. A. M. A.*, 1946, 130, 1063-1067.
2. Harries et coll. — *Lancet*, 1948, 1. 363.
3. Miller (W. R.) et coll. — *Journ. Bact.*, 1948, 55, 115-126.

4. Green (E.) et Mankikar (D. S.). — *Brit. Med. Journ.*, 1949, 309-311.
5. Cruicksank (J. C.). — *Brit. Med. Journ* , 1949, 410-411.
6. Brygoo (E. R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 216.
7. Lajudie (P. de) et Chambon (L.). — En cours de publication.
8. Cros (R.) et Demarchi (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, **79**, 217-221.
9. Brygoo (E. R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 169.
10. Chabbert (Y.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **84**, 545.
11. Martin (E.), Chabbert (Y.) et Sureau (B.). — *Presse Méd.*, 1953, **61**, 166.
12. Collomb et Boube. — *Revue Médico-Chir. des F. A. E. O.*, 1953, 4.
13. Fournier (J.). — Rapport annuel 1952. Institut Pasteur de Saigon. I. D. E. O., Saigon, 1953.
14. Duroux, Jarniou, Colas et Celerier. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, **68**, 1061-1065.
15. Prévot (P.). — Communication personnelle.
16. Chabbert (Y.). — *Presse Méd.*, 1952, **60**, 1683.
17. Duroux. — Communication personnelle.
18. Kaipenen (W. S.). — *Ann. Med. Exp. Biol.*, Fenniac, 1951, **29**, Suppl. 1.
19. Monnier (J. J.) et Schœnbach (E. B.). — *Antib. et Chemoth.*, 1951, **1**, 472.

TRAITEMENT DE QUELQUES FORMES DE PALUDISME PAR LA FLAVOQUINE

(A propos de 201 observations).

Par P. JAME (*)

La Flavoquine, nouvelle venue dans la lice de la lutte antimalarique, a pris place, au cours de ces trois dernières années, dans l'arsenal thérapeutique français.

Cependant elle semble encore peu utilisée, voire peu connue. Notre travail a principalement pour but de déterminer sa place dans le groupe des antimalariques de synthèse et d'en souligner les caractères particuliers.

La caractéristique de la Flavoquine (connue dans les pays anglo-saxons sous le nom de Camoquine) est d'être une amino-quinoléine, ce qui la rapproche de la Quinacrine et l'apparente à la Nivaquine dont la sépare un groupement amino-o-crésol en chaîne latérale. Très exactement, elle est la diéthylamino-méthyl-3-hydroxyanilino-4-chloro-7-quinoléine ou diéthylamino-o-crésol-4-chloroquinoléine.

Sous forme de bichlorhydrate bihydraté, la Flavoquine a l'aspect

(*) Séance du 9 décembre 1953.

d'une poudre cristalline jaune à point de fusion égal à 208° C dont 1 g. se dissout dans 25 mml. d'eau à 25° C.

Présentée au début en comprimés dosés à 0,05 de la base, elle est actuellement offerte en comprimés à 0,20 de bichlorhydrate.

Etude pharmacodynamique.

La Flavoquine, administrée par voie buccale, est presque totalement absorbée, on en retrouve une infime quantité dans les selles.

Sa répartition dans les humeurs et les différents tissus a fait l'objet de nombreux travaux, principalement américains.

Si les concentrations de Flavoquine dans le plasma et les tissus sont inférieures à celles de la Nivaquine, en revanche en retrouve-t-on une grande quantité dans la rate et le foie.

On en décèle également davantage dans les érythrocytes; 24 heures après la prise, la concentration dans les éléments figurés du sang de Singe est trois fois plus élevée que dans le plasma.

En sa faveur on a noté la lenteur de son élimination puisqu'on a pu la mettre en évidence dans les leucocytes 23 jours après son administration.

Notons, en outre, que les produits de dégradation ont une activité chimiothérapique et sont éliminés lentement.

La Flavoquine est excrétée par le rein.

Etude expérimentale.

Les résultats que nous allons exposer sont le fruit des travaux de Bertagna à l'O. M. S., d'une part, et un aperçu de la thèse de Martin, d'autre part.

Ces expériences ont été menées principalement sur des animaux (poulet infesté à *Pl. lophiuræ*, etc...) et également sur des hommes ayant reçu *Pl. falciparum*.

En ce qui concerne les premiers, la dose de Flavoquine nécessaire à la diminution des hématies parasitées est égale à 1/15 et à 1/30 de la dose de quinine, et 1/5 de la dose de Quinacrine.

Pour le singe, il y a disparition des parasites en 12 à 96 heures, et absence de rechutes.

Les tests suppressifs amènent tous à la même conclusion.

Neuf sujets artificiellement infestés ont reçu des doses variant entre 0 g. 30 et 0 g. 80 provoquant une disparition temporaire chez les uns et définitive chez les autres du parasite.

Toxicité : La dose thérapeutique ayant été calculée sur la base

de 0,10 à 0 mmg. 15 par kilogramme de poids, les signes d'intoxication aiguë chez le rat et la souris n'apparaissent que pour une dose supérieure à 300 mmg./kg. de poids, ils sont identiques à ceux de la Quinacrine.

Par contre l'animal supporte 40 mmg./kg./jour de Flavoquine pendant 10 jours contre 10 mmg. de Quinacrine avant de voir apparaître les symptômes toxiques.

Rechutes.

Le problème des rechutes est difficile à résoudre. Sans doute certains auteurs ont-ils admis que la Flavoquine les supprime pendant plusieurs mois, mais il ne semble pas, en l'absence de toute thérapeutique complémentaire, qu'elle puisse les empêcher.

Sa valeur dans ce domaine semble devoir être au moins égale ou un peu supérieure à celle de la Nivaquine.

Nous-même n'apportons pas d'éclaircissement sur ce point controversé. La qualité de nos malades ne nous ayant que trop rarement permis des vérifications.

Etude clinique.

Les sujets sur lesquels ont porté nos recherches sont des militaires passagers du Transport de Troupes *S/S Pasteur*.

Ce sont en majorité des rapatriés dits « normaux », en fin de séjour colonial. Certains autres sont des malades dirigés sur la Métropole pour des affections chirurgicales ou médicales diverses.

Comme il a été dit plus haut, nous n'avons pu les observer pendant plus de 15 jours, durée de la traversée entre Saïgon et Marseille.

Notre expérience porte sur 201 cas personnellement traités et suivis et dont quelques-uns ont déjà été publiés (1). Nous présentons aujourd'hui 153 cas nouveaux.

Nous avons arbitrairement classé nos malades en trois catégories.

La première comprend ce que l'on pourrait appeler « de jeunes paludéens » qui n'ont encore jamais présenté d'accès de reviviscence typiques, et chez qui la phase d'invasion a passé inaperçue, souvenir très vague d'un traitement au cours d'une opération dans la brousse Indochinoise.

(1) Société de Médecine Militaire (6 cas). *Soc. Path. Exot.* (42 cas).

La seconde est composée de « paludéens vrais » ayant présenté un ou plusieurs accès de reviviscence, dont la preuve biologique a pu ou non être faite, en raison des conditions particulières au combat.

La troisième comprend les malades appelés selon Blanc et les médecins coloniaux « Paludéens viscéraux évolutifs » (P. V. E.), tous, vieux parasités, porteurs de splénomégalies importantes, de stigmates sanguins et de tares organiques plus ou moins sévères.

Soulignons que tous nos malades ont été soumis à une prophylaxie contrariée. Nous entendons par là qu'ils ont plus ou moins négligé de suivre celle qui leur était prescrite. Souvent même ils l'ont brusquement interrompue, malgré nos efforts, à leur embarquement.

Les doses que nous avons utilisées sont directement issues des constatations expérimentales exposées plus haut. Nous les avons établies sur la base de 10 à 15 mmg./kg. de poids, soit entre 0,60 et 1 g. 20.

Villarejos pense que les doses moyennes renouvelées plusieurs fois permettent de détruire les gamétocytes dans la plupart des cas.

Nous estimons que la dose utile est 0 g. 80 soit 4 comprimés, mais nous reviendrons sur les modalités de sa prescription.

Les doses importantes sont prônées par certains auteurs, soit en une fois, soit en plusieurs fois. Hoeckenga remarque que les rechutes se produisirent chez des individus ayant absorbé moins de 0,60 en une seule fois.

Dans le traitement de certaines formes de paludisme, il semble que l'on puisse arriver à stériliser définitivement le malade et à éviter toute rechute ultérieure. Seule, une étude prolongée pourra l'affirmer.

Nous avons réservé les doses importantes aux paludéens viscéraux évolutifs, et il semble que la raison de nos échecs dans ces cas soit, à nos débuts, une posologie trop faible et hésitante.

Voici comment nous avons procédé : une fois acquis le diagnostic clinique, puis biologique, d'un paludisme, prise en une seule fois, d'une dose déterminée de Flavoquine.

Vingt-quatre heures après, vérification hématologique, clinique, renouvelée 5 jours et éventuellement 10 et 15 jours après la fin de l'accès.

Au cinquième jour adrénalino-réaction. Enfin la dose initiale de Flavoquine (F.) était renouvelée 15 jours après l'accès.

Indiquons aussi la notation particulière des splénomégalies (S.)

distinguées en S. franches, S. percutables et S. absentes. Nos splénomégalies franches étant classées ainsi :

+	accrochable
++	2 travers de doigt
+++	plus de 3 travers de doigt

Nous ne nous méprenons pas sur la précision de cette classification qui nous a cependant paru suffisante en raison des conditions de nos investigations.

Il nous était plus difficile de figurer le degré de l'infestation et nous nous sommes bornés à une grossière appréciation utile cependant pour la définition de nos doses.

— Voici ce que nous avons constaté.

Les paludismes dits primaires nous ont réservé des résultats spectaculaires ; disparition rapide des signes cliniques et biologiques ; régression rapide et totale de la splénomégalie.

Dans un seul cas, sur 38, nous avons mis en évidence quelques parasites, 24 après sans adjonction de signes cliniques.

Chez ces malades une dose unique de 0,80 de Flavoquine renouvelée à 15 jours d'intervalle semble devoir être un traitement suffisant, compte tenu de la poursuite de la prophylaxie en zone d'endémie palustre.

Dans notre second groupe composé de sujets ayant présenté un ou plusieurs accès de reviviscence typique, nous avons obtenu la résolution totale, rapide et simple de cette manifestation banale du paludisme. Sur 112 cas, 109 résultats absolus avec disparition de toute symptomatologie en quelques heures.

Deux fois une positivité persistante a été constatée 24 heures après.

Une fois la défervescence s'est étalée sur 36 heures.

Une fois l'adrénalino-réaction a déclanché un accès mineur.

A ces malades, nous avons administré en moyenne 0 g. 80 réservant les doses de 1 g. et 1 g. 20 à des infestations massives, et renouvelant exceptionnellement la prise le lendemain.

La conduite à tenir envers ces malades, diffère, suivant qu'ils sont ou non, soustraits à toute réinfestation. A ceux qui retournent en France, nous conseillons la prise de 0,80, 15 jours et 1 mois après l'accès. Cette attitude peut suffire à les stériliser définitivement, si nous en croyons Hoeckenga et Villarejos.

Par contre, ceux qui sont soumis à une réinfestation possible doivent poursuivre la chimio-prophylaxie. On peut même d'emblée chez eux prescrire des doses plus fortes qu'à l'ordinaire.

Il nous paraît que la Flavoquine réalise une médication type de l'accès de reviviscence. La splénomégalie a fondu avec rapidité, au 10e jour nous n'avons en général constaté aucune splénomégalie franche.

Envisageons enfin les quelques formes sévères de paludismes que nous avons eu à traiter, paludismes de reviviscence graves et P. V. E.

Notre expérience en ces matières porte sur 13 cas. Tous ces malades étaient richement parasités et leur affection évoluait sur un terrain particulièrement meiopragié. Notre conduite fut sensiblement différente et adaptée à chaque cas.

Nous évoquerons le cas d'un malade atteint d'un accès de type pernicieux algide que nous avons traité exclusivement à la Flavoquine.

Mohammed B..., est hospitalisé à bord le 11-12-1952 en état de choc. Hypothermique à 36,4 adynamique, ne répond à aucune question, cœur mou, T. A. à 7/5, refroidissement des extrémités, quelques vomissements.

On note une rate très hypertrophiée, dépassant le rebord costal de trois travers de doigt.

Un frottis révèle la présence d'un parasitisme intense à *Falciparum*.

Avec beaucoup de difficulté, ne possédant pas de Flavoquine injectable, on réussit à faire absorber au malade 1 g. de Flavoquine avec un peu d'eau chloroformée.

Puis on met en route un traitement comprenant sérum Ph. Vitamine C à hautes doses 3 à 4 g./jour, Phénergan, caféine, cortine naturelle. Ce traitement est poursuivi 3 jours avec plasma le 12 et le 13-12-1952. Le 3e jour Mohammed semble plus lucide, le choc s'atténue. La vérification hématologique ne nous montre plus que de rares schizontes qui ont presque totalement disparu le 4e jour, avec par contre apparition de gamètes en assez grand nombre. A ce moment notre malade est débarqué à Oran, en bon état. Le traitement est poursuivi au moyen de la Nivaquine (Médecin Commandant Coirault).

Le 17, il fait un accès fébrile de type palustre sans hématozoaires dans le sang circulant. Seule la ponction sternale met en évidence de nombreux gamètes de *Falciparum*.

Malgré cet incident, il est possible d'apprécier l'activité de la Flavoquine sur les Schizontes et les Gamètes de *Falciparum*. Signalons que ce malade était, en outre, atteint d'adénopathies éosinophiliques avec myosite du crural.

Chez les autres malades de cette série, tous P. V. E., sur 12 cas nous avons eu trois échecs où la thérapeutique quininique a été instituée. Nous pensons que des doses plus importantes et renouvelées auraient eu raison de ces manifestations.

Ultérieurement, en effet, nous leur avons administré la Flavoquine à la dose de 0 g. 80 à 1 g. 40 2 jours de suite et adopté un traitement de fond de 0 g. 60 par jour pendant 10 jours. Ceci a d'ailleurs été prescrit à bord à un grand nombre de paludéens en dehors de tout accès, comme traitement de fond (1).

Nous avons eu un seul cas de spléno-réaction positive, 1 heure après.

Les splénomégalies importantes dont les malades étaient porteurs ont régressé considérablement en 15 jours.

Il paraît incontestable qu'employée seule ou en association avec la Prémaline N, dans le traitement des P. V. E., la Flavoquine est appelée à rendre de grands services grâce à une posologie nettement plus importante que les doses habituellement utilisées.

L'étude systématique envisagée maintenant des différents constituants du syndrome « accès palustre » nous permettra de dégager quelques conclusions intéressantes (153 cas nouveaux).

Action sur les signes cliniques et la température.

L'action subjective de ce composé nous paraît très nette. L'adynamie et la céphalée cèdent rapidement. La sudation persiste peu de temps. Plusieurs fois nos malades furent complètement rétablis 5 heures, après le début de leur accès.

L'action sur la défervescence nous a donné les résultats suivants : Contrôlée sur 19 ; malades ; nous avons admis une moyenne de 10 à 12 heures (la température était notée toutes les 2 heures).

2	malades	défervescence	en	4 heures
8	»	»	en	6 »
2	»	»	en	12 »
5	»	»	en	18 »
1	»	»	incomplète en.	36 »

Ces résultats sont satisfaisants. Il semble que l'action rapide de la drogue, rende inutile l'intervention des réactions de défenses organiques.

(1) Malades rapatriés sanitaires traités dans son service de Médecine par le Médecin-Principal de la Marine Billiottet.

Action sur l'infestation.

Ici encore, examens répétés, espacés de 2 heures en 2 heures.

17 malades ont été suivis ainsi.

La technique, assez élémentaire mais cependant suffisante, que nous avons employée, ne nous a pas permis de retrouver d'hématozoaires au bout de :

3 heures dans	13 cas
4 »	3 »
5 »	1 »

Ces chiffres n'ont qu'une valeur relative. En effet, ils se rapportent tous à l'accès de reviviscence le plus banal. Soulignons enfin que chez tous nos malades, l'hématozoaire avait été mis en évidence dans le sang circulant.

Sur le frottis sanguin étudié le lendemain de l'accès sur 153 cas, soit en moyenne 20 heures après, nous n'avons retrouvé d'hématozoaires que 9 fois (2 *Præcox*, 4 *Vivax*, 2 associations *Præcox-Vivax*) sur 153 cas.

Positivité persistant 20 heures . . .	9 cas
» » 25 » . . .	3 »
» » 2 jours . . .	3 »
» » 3 » . . .	1 »

Nous pouvons donc admettre que l'action de la Flavoquine sur les formes érythrocytaires du paludisme est manifeste, solide et durable. Nous avions diagnostiqué :

145 *Vivax*.
6 *Præcox*.
2 Association P-V.

Si nous nous reportons aux chiffres cités plus haut, nous pensons que le *præcox* et son association avec le *vivax* semblent plus résistants et par ce fait méritent une thérapeutique plus énergique.

Nous n'avons observé de gamètes que dans deux cas, et constaté leur disparition en :

24 heures, pour les gamètes de *vivax*.
3 jours, pour ceux de *præcox* (observation citée plus haut).

Pour ce dernier malade une ponction sternale a révélé leur présence le 6e jour, alors que le sang périphérique était vierge de parasites. Nous regrettons de n'avoir pu pratiquer systématiquement

cet examen, il semble que ce soit là un critère indispensable de traitement.

Nous ne pouvons rien ajouter personnellement à l'étude de l'activité de la Flavoquine sur les formes exo-érythrocytaires du paludisme. Sans doute est-elle admise, puisqu'elle est utilisée avec succès dans la prophylaxie et le traitement de fond des P. V. E.

Le professeur Crosnier nous avait conseillé de pratiquer chez nos malades une Adrénalino-réaction. Deux fois seulement l'injection a provoqué l'apparition d'hématozoaires dans le sang circulant (sur 153 malades).

Pour un seul de ces « résistants » nous avons pu prescrire une deuxième A. R. négative cette fois-là.

Action sur la Splénomégalie.

Malgré que nos observations aient été limitées dans le temps, l'étude de l'action du médicament sur la Splénomégalie nous permet d'arriver aux intéressantes conclusions suivantes :

Au moment de l'accès, la splénomégalie était :

Franche	dans	119 cas
Percutable	»	33 »
Absente	»	1 »

Vingt-quatre heures après elle était :

Influencée	dans	58 cas
Non influencée	»	95 »

Soit :

Franche	dans	86 cas
Percutable	»	48 »
Absente	»	19 »

Cinq jours après elle était :

Influencée	dans	122 cas
Non influencée	»	31 »

Soit :

Franche	dans	36 cas
Percutable	»	61 »
Absente	»	56 »

Dix jours après (sur 71 malades seulement), elle était :

Influencée	dans	69 cas
Non influencée	»	9 »

Soit :

Franche	dans	12 cas
Percutable	»	24 »
Absente	»	35 »

Quinze jours après (sur 12 malades) elle était :

Franche	dans	0 cas
Percutable	»	1 »
Absente	»	11 »

Ces chiffres soulignent l'action importante et immédiate de la Flavoquine sur la Splénomégalie.

Nous avons vu fondre très rapidement les rates congestives. Ce qu'il y a de remarquable c'est la rapidité de cette action, en particulier, chez certains malades soumis à des agressions répétées, et atteints, de ce fait, de Splénomégalies importantes.

Action sur les rechutes.

Il nous a été impossible, en raison même de la limitation dans le temps de ce travail, d'apporter des conclusions valables concernant l'action de la Flavoquine sur les rechutes. Suivant les auteurs qui ont pu suivre leurs malades, celles-ci s'espaceraient considérablement pour disparaître parfois avec l'appoint d'une thérapeutique complémentaire.

Quoi qu'il en soit, dans le cadre des médicaments antipaludiques de synthèse, la Flavoquine nous a paru présenter, non seulement une activité anti-parasitaire remarquable, mais des avantages certains en ce qui concerne sa posologie et son administration.

Résumé

La Flavoquine, composé anti-palustre de synthèse, proche de la Quinacrine et de la Nivaquine par sa formule, s'est classée parmi les médications majeures du Paludisme.

A la dose moyenne de 0 g. 80 elle se révèle le traitement type de l'accès de reviviscence et d'administration aisée.

A des posologies plus appropriées et plus élevées, elle donne d'excellents résultats dans les autres formes du Paludisme. Elle agit rapidement et remarquablement sur les signes cliniques, la température et l'infestation. Les Splénomégalies sont influencées de façon particulièrement marquée.

Les rechutes s'espacent, mais cette action doit être précisée par des travaux ultérieurs.

REMARQUABLE FIXITÉ DE LA SOUCHE NORMALE DE *T. BRUCEI* DE L'INSTITUT PASTEUR VIS-A-VIS DE DIVERS MÉDICAMENTS TRYPANOCIDES (1923-1953)

Par Georges MONTÉZIN (*)

Découvert par Bruce (1) et nommé par Plimmer et Bradford, *Trypanosoma brucei* est utilisé depuis longtemps dans de nombreux laboratoires pour l'étude et la recherche de médicaments trypanocides.

Dès 1923, à l'Institut Pasteur, E. Fourneau, J. Trefouel et Mme T. Trefouel (2) étudient, vis-à-vis de la souche de *T. brucei* de l'Institut Pasteur, l'activité des différents médicaments arsenicaux parmi lesquels l'Atoxyl et la Tryparsamide et, la même année, ils entreprennent la recherche de nouveaux dérivés arsenicaux, aboutissant rapidement à la synthèse de l'Orsanine (*acide acétyl-amino-4-oxy-2-phénylarsinique*) qui se montra remarquablement active sur *T. brucei* et fut utilisée très rapidement en clinique.

A peu près à la même époque, un nouveau médicament doué d'un pouvoir trypanocide exceptionnel était décrit en Allemagne sous le numéro 205 Bayer; sa formule, tenue secrète, fut retrouvée au laboratoire de E. Fourneau par J. Trefouel, Mme Th. Trefouel et J. Vallée, et ici encore son activité fut étudiée vis-à-vis de la même souche de *T. brucei* (3) et le produit décrit sous le numéro 309 F. ou Moranyl.

Depuis cette époque, au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur, nous avons poursuivi l'étude et la recherche de nouveaux médicaments trypanocides, vis-à-vis de divers trypanosomes avec diverses souches et sur des animaux multiples, mais c'est le test d'activité thérapeutique vis-à-vis de *T. brucei* chez la souris que nous considérons encore actuellement comme le meilleur.

Nous utilisons toujours la même souche normale de l'Institut Pasteur (Mesnil, Roubaud). Le parasite est transmis de souris à souris par injection intra-péritonéale d'une goutte de sang prélevée à l'aide d'une pipette effilée au bout de la queue d'un animal infesté. Après inoculation intra-péritonéale, l'examen microscopique permet de constater la présence de trypanosomes dans le sang périphérique moins de 24 heures après l'infestation. La durée totale de

(*) Séance du 9 décembre 1953.

l'évolution chez la souris infestée est de 4 jours et se termine constamment par la mort.

Nous savions déjà que la virulence de notre souche vis-à-vis de la souris n'avait pas varié depuis 1923. Nous avons voulu nous assurer maintenant que cette souche avait conservé sa sensibilité vis-à-vis des médicaments utilisés à cette époque et c'est là le but de notre présent travail qui a porté sur l'étude comparative de l'activité de l'Atoxyl, de la Tryparsamide, de l'Orsanine (étudiés en 1923) et du Moranyl (étudié en 1924).

Au cours des essais faits il y a 30 ans, les médicaments avaient été administrés en traitement curatif par voie sous-cutanée, sous forme de dose unique. Les examens microscopiques du sang, pratiqués dès le lendemain du traitement et poursuivis pendant une période de 30 jours, permettaient d'évaluer l'activité du médicament. Dans les publications de l'époque (2 et 3) les résultats suivants avaient été donnés :

Dose minima active g./20 g.

Orsanine	0,001 g. à 0,002 g.
Atoxyl	0,003 g.
Tryparsamide	0,013 g.
Moranyl	0,00006 g.

Nous avons repris ces expériences dans les mêmes conditions et nous rapportons dans les tableaux ci-joints les résultats de nos essais.

Nous avons injecté, par voie sous-cutanée, en dose unique exprimée en gramme pour 20 g., à des souris infestées par notre souche de *T. brucei* les doses suivantes :

Orsanine	0,002	0,001	0,0005	(Tableau I et I *bis*)
Atoxyl	0,003	0,002	0,0001	(Tableau II)
Tryparsamide	0,013	0,007	0,004	(Tableau III)
Moranyl	0,0001	0,00005	0,00002	0,00001 (Tableau IV)

La lecture de ces tableaux nous permet de considérer que les doses minima actives exprimées en gramme pour 20 g., sont les suivantes :

Orsanine	0,002 g. à 0,001 g.
Atoxyl	0,003 g.
Tryparsamide	0,013 g.
Moranyl	0,00005 g.

Ainsi lorsque l'on confronte les résultats obtenus il y a 30 ans et ceux retrouvés aujourd'hui, on peut constater que l'activité trypanocide expérimentale de ces différents médicaments n'a pas varié et que nos résultats se superposent exactement à ceux obtenus par

TABLEAU I. — *Action de l'Orsanine sur* T. brucei *(souche normale)*

Expérience du 5-10-1953.

Jours de la maladie	Nombre de parasites par champ microscopique chez les souris											
1er jour : inoculation	1 *in*	2 *in*	3 *in*	4 *in*	5 *in*	6 *in*	7 *in*	8 *in*	9 *in*	10 *in*	11	22
2e jour : *Traitement* (doses en g./20 g. voie S. C.)	1/2 0,002	1/2 0,002	1 0,002	1 0,002	1/2 0,001	1/2 0,001	1/2 0,001	1/2 0,001	1/5	1 Témoins		
3e jour	0	0	0	0	0	0	0	0	> 20	> 20		
4e »	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+		
5e »	0	0	0	0	0	0	0	0	mort	mort		
6e »	0	0	0	0	0	0	0	0				
7e »												
8e »	0	0	0	0	0	0	0	0				
9e »	0	0	0	0	0	0	0	0				
10e »												
11e »												
12e »	0	0	0	0	2	0	0	0				
13e »	0	0	0	0	10	0	0	0				
14e »												
15e »	0	0	0	0	+	0	0	0				
16e »	0	0	0	0	mort	0	0	0				
17e »	0	0	0	0		0	0	0				
18e »												
19e »	0	0	0	0		0	0	0				
20e »	0	0	0	0		0	0	0				
21e »												
22e »	0	0	0	0		0	0	0				
23e »	0	0	0	0		0	0	0				
24e »												
25e »	0	0	0	0		0	0	0				
26e »	0	0	0	0		0	0	0				
27e »												
28e »	0	0	0	0		0	0	0				
29e »												
30e »	0	0	0	0		0	0	0				

TABLEAU I *bis*. — *Action de l'Orsanine sur* T. brucei *(souche normale).*

Expérience du 7-10-1953.

Jours de la maladie	Nombre de parasites par champ microscopique chez les souris											
1er jour : inoculation	1 *in*	2 *in*	3 *in*	4 *in*	5 *in*	6 *in*	7 *in*	8 *in*	9 *in*	10 *in*	11 *in*	12 *in*
2e jour : *Traitement* (doses en g./20 g., voie S. C.).	1 0.002	2 0.002	2 0.002	2 0.001	2 0.001	2 0.001	1 0.0005	2 0.0005	1 0.0005	2 Témoins	2	2 Témoin
3e jour	0	0	0	0	0	0	1/5	2	1/5	> 20	> 20	> 20
4e »	0	0	0	0	0	1/50	2	2	1/100	+	+	+
5e »												
6e »	0	0	0	0	0	0	+	> 20	0	mort	mort	mort
7e »	0	0	0	0	0	0	+	+	0			
8e »												
9e »	0	0	0	0	0	0	5	1	0			
10e »	0	0	1/50	0	0	0	20	5	0			
11e »												
12e »	0	0	0	0	0	0	+	+	0			
13e »	1/50	0	0	0	0	1/10	mort	mort	0			
14e »	0	0	0	0	0	0			0			
15e »												
16e »	0	0	0	0	0	0			0			
17e »	1/10	0	2	mort	0	2			0			
18e »												
19e »												
20e »	2	0	+		0	+			0			
21e »												
22e »	0	0	0		0	+			0			
23e »												
24e »	0	0	0		0	mort			0			
25e »												
26e »	0	0	0		0				0			
27e »												
28e »	0	0	5		0				0			
29e »												
30e »	0	0	mort		0				0			

TABLEAU II. — *Action de l'Atoxyl sur* T. brucei (souche normale).

Expérience du 5-11-1953.

Jours de la maladie	Nombre de parasites par champ microscopique chez les souris											
1er jour : inoculation	1 *in*	2 *in*	3 *in*	4 *in*	5 *in*	6 *in*	7 *in*	8 *in*	9 *in*	10 *in*	11 *in*	12 *in*
2e jour *Traitement* (doses en g./20 g. voie S. C.).	2 0,003	1 0,003	2 0,003	1 0,002	1 0,002	1/2 0,002	1/5 0,001	1/5 0,001	1/5 0,001	1/5	1 Témoins	1
3e jour.	0	0	0	1/50	1/50	1/10	1/50	1	2	10	10	> 20
4e »												
5e »	0	0	0	0	0	0	0	> 20	0	mort	mort	mort
6e »							0	2	1/100			
7e »	0	0	0	0	0	0	0	1/50	1/100			
8e »	0	0	0	0	0	0	0	1/10	mort			
9e »												
10e »	0	0	0	0	0	0	0	1/20				
11e »												
12e »	0	0	0	0	0	0	1/50	5				
13e »												
14e »												
15e »	0	0	0	0	0	5	1	1/20				
16e »												
17e »	0	0	0	0	0	0	0	1/10				
18e »												
19e »	0	0	0	0	0	1/25	1/100	20				
20e »												
21e »	0	0	0	0	0	10	10	+				
22e »												
23e »	0	0	0	0	0	+	10	mort				
24e »						+	1/20					
25e »	0	0	0	0	0	mort						
26e »							+					
27e »	0	0	0	0	0							
28e »							mort					
29e »	0	0	0	0	0							
30e »												

TABLEAU III. — *Action de la Tryparsamide sur* T. brucei (souche normale).

Expérience du 18-10-1953.

Jours de la maladie	Nombre de parasites par champ microscopique chez les souris											
1er jour : inoculation	1 *in*	2 *in*	3 *in*	4 *in*	5 *in*	6 *in*	7 *in*	8 *in*	9 *in*	10 *in*	11 *in*	12 *in*
2e jour : *Traitement* (doses en g./20 g. voie S. C.)	10 0,013	10 0,013	10 0,013	10 0,007	10 0,007	10 0,007	10 0,004	10 0,004	10 0,004	10	10 Témoins	10
3e jour.	1/50	0	0	1/5	> 20	0	> 20	> 20	> 20	+	+	+
4e »	0	0	0	0	+	0	+	+	+	mort	mort	mort
5e »	0	0	0	0	+	0	+	+	mort			
6e »	0	0	0	0	+	0	+	mort				
7e »	0	0	0	0	mort	0	+					
8e »												
9e »	2	1/50	0	0		0						
10e »												
11e »	1/25	> 20	0	0		0						
12e »												
13e »	1/20	mort	0	0		0						
14e »												
15e »												
16e »	1/5		0	0		0						
17e »												
18e »	+		0	0		0						
19e »												
10e »	+		0	0		0						
21e »												
22e »	mort		0	0		0						
23e »												
24e »			0	0		0						
25e »												
26e »			0	0		0						
27e »												
28e »			0	0		0						
29e »												
30e »			0	0		0						

TABLEAU IV. — *Action du Moranyl (309 F.) sur* T. brucei *(souche normale)*

Expérience du 23-10-1953.

Jours de la maladie	Nombre de parasites par champ microscopique chez les souris											
1er jour : inoculation	1 *in*	2 *in*	3 *in*	4 *in*	5 *in*	6 *in*	7 *in*	8 *in*	9 *in*	10 *in*	11	12
2e jour : *Traitement* (doses en g./20 g. voie S. C.).	5 0,0001	1 0,0001	5 0,000.05	2 0,000.05	2 0,000.02	1 0,000.02	1 0,000.01	2 0,000.01	2 Témoins	1/2		
3e jour	0	0	0	0	10	10	20	20	+	10		
4e »												
5e »												
6e »	0	0	■	0	0	0	+	+	mort	disparue		
7e »												
8e »	0	0	0	0	1/2	5	mort	mort				
9e »												
10e »	0	0	0	0	+	+						
11e »					+	+						
12e »	0	0	0	0	mort	mort						
13e »												
14e »	0	0	0	0								
15e »												
16e »	0	0	0	0								
17e »												
18e »	0	0	0	0								
19e »												
20e »	0	0	0	0								
21e »												
22e »	0	0	0	0								
23e »												
24e »	0	0	0	0								
25e »												
26e »	0	0	0	0								
27e »												
28e »	0	0	0	0								
29e »												
30e »	0	0	0	0								

les premiers expérimentateurs travaillant dans les mêmes conditions, sur la même souche normale de *T. brucei* de l'Institut Pasteur.

En conclusion : cette étude, faite à trente ans de distance, sur la même souche et dans les mêmes conditions expérimentales, nous permet de constater :

1) que la virulence de la souche normale de *T. brucei* de l'Institut Pasteur n'a pas varié.

2) que cette souche est restée exactement aussi sensible aux médicaments trypanocides qu'elle l'était il y a trente ans.

Ainsi, cette souche employée sur la souris constitue, à notre avis, le meilleur test de laboratoire pour l'étude et la recherche de nouveaux médicaments trypanocides.

Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur.

Références

(1) Bruce (D.). — Preliminary Report of the Tse-Tse fly disease or Nagana in Zululand. *Ubombo Zululand*, déc. 1895.

(2) Fourneau (E.), Tréfouel (J.), Tréfouel (Th.) et Navarro Martin (A). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, **6**, 551.

(3) Fourneau (E.), Tréfouel (J.), Tréfouel (Th.) et Vallée (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, **2**, 81.

ACTIVITÉ DE LA DIÉTHYLCARBAMAZINE (HETRAZAN, NOTÉZINE, BANOCIDE) CONTRE LES NÉMATODES INTESTINAUX

Par L. C. BRUMPT et HO THI SANG (*)

Le citrate de la 1-Diéthylcarbamyl-4-Méthyl Pipérazine, connu en Amérique, en France et en Angleterre sous les noms respectifs d'Hétrazan, Notézine, Banocide a transformé le traitement des Filarioses et possède également une activité contre les nématodes intestinaux.

Les travaux expérimentaux d'Hewitt, Wallace, White et Subbarow (1) ont montré son efficacité de 100 o/o dans l'ascaridiose du chien aux doses de 25 mg. par kilogramme.

Au cours de traitements de masse appliqués à des populations

(*) Séance du 13 janvier 1954.

atteintes de filariose, des éliminations d'ascaris furent signalées par Oliver Gonzalès, Santiago Stevenson et Hewitt (2), Galliard et Mille (3), Briceno Rossi et Hewitt (4).

Puis, le médicament fut utilisé contre l'ascaridiose elle-même par Garcia (5), Etteldorf et Crawford (6), Ruyz Reyes, Torres Munoz et Cervantes Garcia (7). Un sirop d'Hétrazan, plus facile à prescrire chez les enfants que les comprimés fut préconisé par Loughlin, Rappaport, Joseph et Mullin (8), Guy de Silva (9). Dans l'ensemble, les impressions sont très favorables puisque certains auteurs considèrent l'Hétrazan comme le médicament idéal de l'ascaridiose.

Au contraire, Colbourne (10) le trouve inférieur au Chenopode ; Hewitt et Mazzotti cités par Etteldorf et Crawford (6) estiment qu'il est trois fois moins actif que le Chenopode. Wilson (11) fait une intéressante remarque : les éliminations d'Ascaris s'observent plus fréquemment chez les porteurs de microfilaires de *Wuchereria malayi* traités par l'Hétrazan que chez les filariens non porteurs de microfilaires sanguines, sans doute parce que les premiers présentent des réactions allergiques fébriles qui favorisent l'expulsion des vers.

Dans la trichinose expérimentale, les résultats de Gonzalès et Hewitt (12) sont des plus encourageants et la Diéthylcarbamazine mérite d'être essayée dans cette verminose qui est restée jusqu'ici au-dessus des ressources thérapeutiques.

Il faut aussi signaler que Ruyz Reyes et ses coll. (7) ont obtenu dans deux cas sur trois l'expulsion de *Tænia solium* avec les scolex.

Dans les travaux précités, il n'est, en général, pas fait mention de l'activité de l'Hétrazan contre les Ankylostomes, sauf au Mexique ou Ruyz Reyes, et ses coll. (7) constatent l'expulsion de vers et un examen coprologique de contrôle négatif dans 6 cas sur 10. C'est surtout en Tunisie que Dana, Sebag et leurs coll. (13-14) auraient eu de nombreuses guérisons contrôlées par un examen coprologique ; Corcos et coll. (15-16) sur 14 cas enregistrent 7 succès vérifiés par l'examen coprologique en fin de cure.

Encouragés par ces publications favorables, nous avons entrepris des recherches sur la valeur anthelminthique de la Notézine dans un double but : trouver un produit actif et non toxique pour le traitement des ankylostomoses graves avec anémie, et un vermifuge polyvalent pour la déparasitation de masse des villages Vietnamiens. Nous avons choisi une soixantaine de malades de préférence polyparasités par Ascaris, Ankylostomes et Trichocéphales ; ces sujets furent hospitalisés un temps suffisant pour le contrôle de la thérapeutique.

Essais thérapeutiques.

A l'actif de la Notézine s'inscrivent l'absence de toxicité et la facilité de la cure où n'interviennent ni le jeûne, ni les purgatifs.

1° La TOXICITÉ de la Diéthylcarbamazine a fait l'objet de nombreuses publications de HARNED et ses coll. (17); la dose intrapéritonéale mortelle pour la souris est de 660 mg./kg., et pour le rat 1.380 mg./kg. Des chiens supportent trois doses quotidiennes de 25 mg./kg. pendant deux mois. Cette faible toxicité laisse pour la thérapeutique une très grande marge de sécurité.

2° La POSOLOGIE que nous avons adoptée est de 10 mg./kg. par jour; elle est supérieure à celle des traitements antifilariens; mais elle reste inférieure, faute d'une bonne tolérance, aux doses préconisées dans l'ascaridiose par ETTELDORF et CRAWFORD (6) de 6 à 10 mg./kg., trois fois par jour ou par LOUGHLIN (8) de 13 mg./kg. en une fois. La durée du traitement fut fixée à cinq jours après une première série d'expériences qui précisa le rythme d'élimination des Ascaris : rare le premier jour, elle commence le deuxième, est maxima le troisième, décroit le quatrième; passé ce stade, elle est insignifiante; aussi aurions-nous voulu raccourcir la cure à trois jours au prix d'une augmentation des doses, ce qui fut impossible à cause des incidents d'intolérance.

3° Le JEÛNE avant ou pendant la cure n'est pas nécessaire; la tolérance du médicament est infiniment meilleure en répartissant les doses au cours des principaux repas. Les LAXATIFS ET PURGATIFS sont inutiles.

4° Nous avons eu l'occasion de comparer l'efficacité relative des COMPRIMÉS et d'un SIROP de Notézine (note 1) à 0 g. 075 par cuillerée à café très bien accepté par les enfants; il s'est également révélé de 10 à 15 o/o plus efficace, sans doute parce que le médicament peut agir d'emblée dans les premiers segments de l'intestin; par contre, il semble un peu irritant pour la muqueuse gastrique et sa résorption rapide entraîne précocement des malaises généraux.

5° LA TOLÉRANCE imparfaite de la Notézine aux doses quotidiennes de 10 mg./kg. compromet ses avantages indéniables. Les symptômes les plus fréquemment observés chez nos malades Vietnamiens sont : les céphalées, les vertiges, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, l'anorexie et l'asthénie. Il est possible de conclure que dans plus de la moitié des cas, le médicament est mal supporté

et ne permet pas une cure ambulatoire. Il est utile de contrôler l'absorption effective du médicament, ce qui est plus facile avec le sirop qu'avec les comprimés.

Compte tenu des avantages et des inconvénients de la Notézine, il est certain que seule une étude précise de son ACTIVITÉ ANTHELMINTHIQUE permet de se prononcer pour ou contre son utilisation pratique.

Résultats thérapeutiques.

1° MODE D'ACTION DE LA NOTÉZINE. — Au contraire de LOUGHLIN et coll. (8), nons pensons comme OLIVER GONZALÈS (2), GARCIA (5), ETTELDORF et CRAWFORD (6) et COLBOURNE (11) que la Diéthylcarbamazine est vermifuge plutôt que vermicide : les Ascaris sont en général rendus vivants. Cette constatation est en accord avec ce que nous avons observé de l'action plus filarifuge que filaricide de la Notézine sur les filaires adultes de *Loa loa*. En ce qui concerne les ankylostomes, il semble que ces vers soient atteints par la Notézine présente dans le sang et non comme les Ascaris par la drogue contenue dans l'intestin ; le léger décalage sur l'horaire d'élimination des Ascaris ne permet cependant pas de l'affirmer.

2° CONTROLE DE L'ACTIVITÉ VERMIFUGE. — Il est fondé sur la recherche des vers éliminés et sur la numération des œufs d'helminthes dans les selles avant la cure et un temps suffisant après elle.

a) Chaque selle est conservée pendant le traitement et les jours qui suivent. Les Ascaris sont faciles à reconnaître ; mais un TAMISAGE soigneux des selles est indispensable pour trouver les Ankylostomes, les Oxyures et les Trichocéphales. Des examens de contrôle sont faits, puis nous prescrivons systématiquement une cure de Santonine associée au Tétrachloréthylène qui assure généralement la déparasitation en un jour ; sinon une deuxième cure analogue est entreprise après un intervalle d'une dizaine de jours. Le tamisage des selles est fait chaque fois et les vers éliminés soigneusement recueillis. L'EFFICACITÉ RÉELLE de la Notézine est représentée par le nombre de vers éliminés par ce produit rapporté au nombre total des vers hébergés.

b) LA NUMÉRATION DES ŒUFS D'HELMINTHES dérivée de celle de STOLL est faite par une méthode de dilution des selles dans la soude décinormale. Nous appelons EFFICACITÉ APPARENTE le chiffre de diminution des œufs obtenu par la Notézine, rapporté au nombre initial de ces œufs. Les grandes discordances rencontrées entre

l'efficacité réelle et l'efficacité apparente sont expliquées par l'action toxique passagère sur les vers femelles dont la ponte est momentanément diminuée voire même totalement arrêtée. Après les cures de cinq jours, la diminution des œufs est maxima vers le 10e jour après le début du traitement ; mais la courbe remonte rapidement les jours suivants. Nous avons maintes fois observé ce fait et l'avons vérifié en répétant les numérations à de courts intervalles. Nous retrouvons également cette observation dans les tableaux de l'excellent travail de Loughlin et de ses col. (8) : sur 103 malades traités par des doses de 13 à 20 mg./kg. pendant 3 ou 4 jours, 53 furent complètement guéris de leur ascaridiose ; les 50 autres furent améliorés ; parmi ces derniers, 20 avaient le 7e jour un chiffre inférieur à celui trouvé lors de la numération de contrôle du 14e jour ; dans deux de ces cas l'examen du 7e jour était même négatif.

Ces remarques nous expliquent l'optimisme des auteurs qui contrôlent simplement l'efficacité de la cure par un examen coprologique unique vers la fin du traitement et sans tamisage systématique. Nous trouvons également ici une confirmation de ce qui est observé dans les filarioses à *W. bancrofti*. Dès le début d'une cure de Notézine, les microfilaires disparaissent complètement pour plusieurs semaines ; et même plusieurs mois, temps après lequel, elles reparaissent en nombre parfois aussi important qu'au début ; ce qui évoque un arrêt temporaire de la ponte chez les filaires femelles intoxiquées.

c) Résultats. — Sur les 60 malades qui hébergeaient isolément ou souvent simultanément *Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale, Trichuris trichura*, nous avons dans tous les cas contrôlé les effets thérapeutiques par les numérations coprologiques, et la récolte des Ascaris et dans 9 cas par tamisage des selles pour la recherche des petits nématodes. Le détail des expériences est consigné dans la thèse de notre élève Tran Tu Hiep (19). Elles peuvent se résumer sur le tableau suivant :

Efficacité de la notézine (10 mg./kg. pendant 5 jours)

Résultats	Ascaris	Ankylostome	Trichocéphale
Guérison complète	50 o/o	o	o
Efficacité réelle	70 o/o	15 à 20 o/o	presque nulle
Efficacité apparente au 10e jour.	85 à 90 o/o	65 à 70 o/o	45 o/o

Discussion.

Dans le traitement de la filariose, nos résultats sont voisins de ceux de Loughlin et ses coll. (8), c'est-à-dire que la moitié des malades sont complètement débarrassés de leurs Ascaris. L'efficacité réelle sur la population ascaridienne d'une collectivité est de 70 o/o ; il s'agit là de résultats intéressants puisqu'ils sont obtenus avec un médicament non toxique et facile à prescrire. Non plus que les auteurs qui nous ont précédés, nous n'avons observé d'accidents allergiques qui auraient été attribués à la résorption intestinale des toxines vermineuses provenant des vers macérés. Ces accidents, d'ailleurs très hypothétiques, seraient théoriquement moins à craindre avec un vermifuge comme la Notézine. Par contre ce genre de médicaments est parfois accusé de provoquer des migrations ascaridiennes.

Dans un cas d'ascaridiose intestinale massive (365 vers) chez un enfant de 6 ans, nous avons, au décours d'une cure de Notézine, observé une importante tuméfaction douloureuse du foie avec fièvre élevée, subictère, urobilinurie, et polynucléose neutrophile ; ces accidents se sont amendés avec l'aide des antibiotiques ; nous nous sommes demandé si les Ascaris excités par la drogue, s'étaient engagés dans les voies biliaires ou s'ils y étaient déjà installés quand nous avons commencé le traitement. C'est cette dernière hypothèse que nous avons retenue car le malade présentait dès son entrée à l'hôpital une fièvre oscillante. Il est possible que la Notézine, en provoquant la mort des vers *in situ*, ait momentanément aggravé les accidents d'angiocholite. Nous avons retenu de ce cas une indication intéressante de la Notézine, médicament largement absorbé dans la circulation pour traiter les localisations extra-intestinales de l'ascaridiose.

Dans le traitement de l'ankylostomose, avant d'employer le sirop de Notézine, nous avions l'impression d'une inactivité totale ; nous avions également traité un chien infesté par *Ancylostoma caninum* avec des doses de 40 mg./kg. par jour pendant 8 jours avec un résultat rigoureusement nul. De toute façon, l'activité réelle de 15 à 20 o/o est tout à fait insuffisante pour retenir la Notézine comme traitement de l'ankylostomose à *Ancylostoma duodenale* ou des autres verminoses intestinales à Trichocéphales, Oxyures et Strongyloides. Nous n'avons pu traiter qu'un cas d'ankylostomose à *Necator americanus* associé à Trichocéphales et Ascaris avec échec pour les deux premiers parasites, succès pour Ascaris.

Quant à l'action sur les protozoaires comme le *Trichomonas* signalée par Corcos et ses coll. (14) elle nous paraît trop difficile

à juger pour un parasite qui disparaît dès que les selles sont moulées et reparaît quand elles sont liquides. Nous n'avons pas pu confirmer en milieu Vietnamien l'action réactivante sur l'amibiase signalée par les auteurs Tunisiens et par Crosnier, Darbon, Dulac et Quilinicci (20); nous avons bien dans deux cas observé la présence simultanée d'amibes hématophages; dans un de ces cas nous avons plutôt incriminé le rôle réactivant du sulfate de soude; l'inconstance de cette action réactivante et la tolérance imparfaite du médicament ne nous permettent pas de suivre Dana, Sebag Zirah et Guirimand lorsqu'ils proposent d'utiliser la Notézine comme test de guérison de l'amibiase chronique.

Conclusions.

La Diéthylcarbamazine, remarquable médicament des filarioses, possède également une activité contre certains nématodes intestinaux.

Seule est à retenir l'action contre l'Ascaris : aux doses de 10 mg. par kilogramme de poids, absorbés au moment des repas, pendant cinq jours, la moitié des malades sont guéris; la réduction globale de la population ascaridienne de l'ensemble des malades est de 70 o/o.

Le sirop, plus facile à prescrire chez l'enfant, est un peu plus efficace que les comprimés; le médicament plus vermifuge que vermicide, n'est absolument pas toxique et ne donne lieu à aucun accident; il n'exige ni le jeûne, ni régime spécial, ni purgations; aucune contre-indication n'est à envisager.

Malheureusement les symptômes d'intolérance aux doses indiquées empêchent de réduire la durée de la cure en augmentant les doses journalières et rendent difficile le traitement ambulatoire des collectivités.

Dans des cas individuels bien précis comme l'existence d'une ascaridiose extra-intestinale, intrabiliaire ou hépatique, la Notézine, largement résorbée et diffusée par voie sanguine trouve à notre avis une de ses indications les plus intéressantes.

L'action toxique de ce médicament sur la ponte des vers femelles donne une fausse idée de son efficacité apparente par rapport à son activité réelle et permet quelques réserves sur des résultats trop optimistes.

Note. — Nous remercions le docteur Jean Schneider qui a bien voulu nous préparer spécialement un Sirop de Notézine.

Bibliographie

1. Hewitt (R. W.), Wallace (E.), White et Subbarow. — The treatment of ascariasis in dogs with 1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride. *J. Parasitol.*, 1948, 34, 237.
2. Oliver Gonzales (J.), Santiago Stevenson (D.) et Hewitt (R.). — Treatment of six cases of ascariasis in man with 1-diéthylcarbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride. *South. Med. J.*, 1949, 42, 65-66.
3. Galliard (H.) et Mille (R.). — Essais de traitement de la filariose à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* par le 1-diéthylcarbamyl-4-méthylpipérazine à Tahiti. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 303-316.
4. Briceno Rossi (A.) et Hewitt (R.). — *South Med. J.*, 1949, 42, 978-981.
5. Garcia (E.). — *The Medical Reporter* (Philippine Islands), 1949, 2, 1-4.
6. Etteldorf (J. N.) et Crawford (L. V.). — Treatment of ascariasis in children ; use of 1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine dyhydrogen citrate (Hetrazan). *J. A. M. A.*, n° 9, 1 july 1950, 143, 797-799.
7. Ruyz Reyes (F.), Torres Munoz (A.) et Cervantes Garcia (L.). — Algunas observaciones con la Diethyl carbamazine (Hetrazan) como vermifugo. *Revista de Paludismo y Medicina Tropical*, n° 1, mars 1950, 2, 35-39.
8. Loughlin (E. H.), Rappaport (I.), Joseph (A. A.) et Mullin (W. G.). — Treatment of Human ascariasis with Hetrazan (syrup). *Lancet*, 29 déc. 1951, 1197-1200.
9. De Silva (G.). — Hetrazan in the treatment of round worm infection (with special reference to the use of Hetrazan Syrup). *Meeting of the British Medical Association, Ceylon Branch*, 20 juin 1951.
10. Colbourne (M. J.). — Unsuccessful treatment of Ascariasis with Hetrazan. *The Lancet*, 1950, 258, 996.
11. Wilson (T.). — Hetrazan in the treatment of filariasis due to *Wuchereria malayi*. *Trans. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, n° 1, July 1950, 44.
12. Oliver Gonzales (J.) et Hewitt (R.). — The treatment of experimental intestinal trichinosis with 1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride (Hetrazan). *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1947, 44, 254.
13. Dana (R.), Sebag (A.), Cohen (J.) et Borsoni (G.). — Ankylostomiase et accessoirement ascaridiose traitées et guéries par le diéthylcarbamyl-1-méthyl-4-pipérazine. *Tunisie Médicale*, 1950, 876-879.
14. Dana (R.), Sebag (A.), Zirah (P.) et Guirimand (A.). — Le traitement de l'helminthiase et la réactivation de l'amibiase latente par le diéthyl-carbamyl-1-méthyl-4-pipérazine. *Tunisie Médicale*, 1951, 8, 715-722.
15. Corcos (A.), Dupoux (R.) et Abitbol (S.). — Traitement des parasitoses intestinales à vers ronds par le 1-diéthyl-carbamyl-4-

méthyl pipérazine (Notézine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 209-215.
16. Corcos (A.). — Ankylostomiase en Tunisie. *Gaz. des Hôp.*, 1952, nos 3-4, 37-38.
17. Harned (B. K.), Cunningham (R. W.), Halliday (S.), Vessey (R. E.), Yuda (N. N.), Clark (M.), Hine (C. H.), Cosgrove (R.) et Subbarow (Y.). — Studies on the Chemotherapy of Filariasis VI Some pharmaco dynamic properties of 1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine Hydrochloride, Hetrazan. *J. Lab. et Clin. Méd.*, 21 février 1948, 33.
18 Brumpt (L. C.). — Le mode d'action de la diéthylcarbamazine sur les filaires. *Comptes Rendus Soc. de Biol.*, 9 février 1952.
19. Tran Tu Hiep. — Valeur anthelminthique de la Notézine. Hanoi, 1954.
20. Crosnier (R.), Darbon (A.), Dulac (J. F.) et Quilinicci (F.). — Filariose à Loa et amibiase, incidence du traitement par la Notézine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 702.

Discussion.

R. Deschiens. — Les propriétés anthelminthiques générales des dérivés de la Pipérazine (Hétrazan, Notézine) sont aujourd'hui classiques, mais la communication de MM. L. C. Brumpt et Ho Thi Sang précise bien les contours de l'activité de ces derniers dans l'ascaridiose.

La Pipérazine elle-même a été utilisée contre l'ascaridiose humaine en 1950 dans près de 2.000 cas par les Médecins de la région de Rouen (cf. C. Fayard, *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris 1950) avec des résultats qui seraient très favorables. L'activité anthelminthique comparée de la Pipérazine et du diéthyl-carbamyl-1-méthyl-4-Pipérazine dans les ascaridioses humaine et animale est à remarquer.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CULICIDES DE LA RÉGION DE BAMAKO (SOUDAN FRANÇAIS)

Par J. HAMON (*)

Durant une tournée effectuée du 2 au 9 octobre 1953 dans les environs de Bamako et centrée particulièrement sur les Glossines, nous avons eu l'occasion de récolter un grand nombre de larves de moustiques et quelques adultes. Plus de la moitié des espèces rencontrées étant nouvelles pour le Soudan Français, nous croyons utile de donner quelques détails sur ces captures.

La faune culicidienne du Soudan Français commence seulement

(*) Séance du 13 janvier 1954.

à être étudiée et tous les travaux publiés jusqu'à présent sont consacrés aux Anophèles.

Léger, en 1913, avait signalé *Anopheles gambiæ* à Bamako.

Sénevet et Ethes, en 1939, signalent de Ségou *A. funestus*, *A. gambiæ*, *A. coustani* var. *ziemanni*, *A. rufipes*, *A. pharoensis* et *A. squamosus*.

Joyeux, Sicé et Sautet, quelques semaines plus tard, confirment la présence de toutes ces espèces, plus *A. nili*, dans les territoires irrigués par l'Office du Niger; pour le reste du territoire ils ne signalent que *A. gambiæ* et *A. funestus* avec une prédominance massive de la première espèce.

Sautet, en 1942, puis Sautet et Marneffe, en 1943, précisent particulièrement la nature des gites larvaires d'*Anopheles gambiæ* et des gites imaginaux de l'ensemble des espèces signalées : au point de vue répartition ils ajoutent *A. nili* et *A. rufipes* aux espèces déjà connues de Bamako; sur l'ensemble du territoire ils confirment la très grande abondance d'*A. gambiæ*, la rareté relative d'*A. funestus*, *A. rufipes* et *A. squamosus*, la grande rareté d'*A. nili* et la répartition très irrégulière d'*A. coustani* et d'*A. pharoensis*, abondants dans certains sites, mais presque absents de nombreuses régions.

Holstein, en 1949, ajoute à la faune locale de Bamako *A. coustani coustani*, *A. coustani ziemanni*, *A. rufipes ingrami* et *A. pharoensis*; par contre il ne retrouve pas *A. nili*. Traitant de leur fréquence respective il met en première place *A. gambiæ* (66,3 o/o des Anophèles récoltés) puis *A. funestus* (29,5 o/o) les autres espèces ne représentant collectivement que 4,2 o/o du total. Le même auteur, dans sa communication à la Conférence de Kampala, en 1950, signale sans autres précisions la présence au Soudan Français d'*A. domicolus* et *A. paludis*.

Enfin les envois de moustiques déterminés en 1951 et 1952 au Laboratoire d'Entomologie du S. G. H. M. P. permettent d'affirmer la présence d'*A. nili* et de *Aedes (Stegomyia) ægypti*, à Sikasso.

Au total 9 espèces et 2 variétés d'Anophèles et 1 espèce de Stegomyia étaient seules signalées du Soudan Français.

Notre prospection, contrairement aux habitudes, a porté presque exclusivement sur les gites larvaires. Nous avons effectué nos recherches dans les vallées de la Bancomina, du Farako et de l'Oyanko, dans les premiers contreforts des Monts Mandingues. Nous avons aussi inspecté les gîtes bordant la route de Guinée jusqu'à Faraba, à 38 km. de Bamako, ainsi que la rive droite du Niger face à Bamako. En même temps le Service d'Hygiène nous a remis un certain nombre de larves récoltées dans la ville et ses fau-

bourgs (1). La saison des pluies était alors déjà terminée depuis 2 mois tandis qu'en octobre 1948, date de la prospection d'Holstein, il pleuvait encore.

Ce sont probablement ces diverses raisons qui expliquent la discordance absolue entre nos observations et celles de tous nos prédécesseurs qui avaient travaillé surtout sur des récoltes d'adultes faites dans les régions soudanaises ou sahéliennes au Nord et à l'Ouest des Monts Mandingues.

I) Liste des espèces rencontrées :

Anopheles (*Myzorhynchus*) *coustani* Laveran (2); *Anopheles* (*Neomyzomyia*) *nili* Theobald; *Anopheles* (*Neomyzomyia*) *rhodesiensis* Theobald; *Anopheles* (*Myzomyia*) *brunnipes* Theobald; *Anopheles* (*Myzomyia*) *domicolus* Edwards; *Anopheles* (*Myzomyia*) *flavicosta* Edwards; *Anopheles* (*Myzomyia*) *funestus* Giles; *Anopheles* (*Myzomyia*) *leesoni* Evans; *Anopheles* (*Myzomyia*) *rivulorum* Leeson; *Anopheles* (*Myzomyia*) *wellcomei* Theobald; *Anopheles* (*Pyretophorus*) *gambiæ* Giles; *Anopheles* (*Neocellia*) *pretoriensis* Theobald; *Anopheles* (*Neocellia*) *rufipes* Gough; *Anopheles* (*Cellia*) *squamosus* Theobald; *Ficalbia* (*Mimomyia*) *mimomyiaformis* Theobald; *Taeniorhynchus* (*Coquillettidia*) *maculipennis* Theobald; *Aedes* (*Mucidus*) *scatophagoides* Theobald; *Aedes* (*Aedimorphus*) *cumminsi* Theobald; *Culex* (*Lutzia*) *tigripes* de Grandpré et de Charmoy; *Culex* (*Mochthogenes*) *inconspicuosus* Theobald; *Culex* (*Culex*) *poicilipes* Theobald; *Culex* (*Culex*) *fatigans* Wiedemann; *Culex* (*Culex*) *guiarti* Blanchard.

II) Nature des gîtes larvaires et fréquence relative des espèces anophéliennes :

Dans la ville de Bamako les gîtes domestiques ont uniformément fourni *Culex fatigans* alors que les flaques en bordure du Niger ou du Farako recélaient *A. gambiæ* (92 o/o) et *A. rufipes* (8 o/o).

Hors de la ville et de ses faubourgs on peut classer les gîtes prospectés en 8 catégories d'importance très inégale :

(1) Que M. le médecin Lt. Cl. Blanchet, Chef du Service d'Hygiène de Bamako trouve ici nos remerciements pour les récoltes de larves qu'il a fait faire à notre intention.

(2) Le seul adulte capturé appartient à la variété *ziemanni* Grünberg; il est possible qu'une partie des larves appartiennent à l'espèce *A. paludis* qui est inséparable d'*A. coustani* à l'état larvaire.

1. Creux de rocher sans végétation, remplis d'eau tiède, ensoleillée :

A. gambiæ, *Culex tigripes*.

2. Flaques résiduelles de marigot, ensoleillées et sans végétation, eau tiède :

Anopheles gambiæ et *Anopheles rufipes*, à égalité.

3. Flaque résiduelle de marigot, sans végétation, dans une demi obscurité, eau froide :

Anopheles pretoriensis.

4. Torrents descendant des Monts Mandingues, eaux claires, froides, rapides, dans les touffes d'herbes, souvent en plein courant (Oyanko-Samanko) :

Anopheles nili : 40,2 0/0; *Anopheles domicolus* : 24,3 0/0; *Anopheles rufipes* : 14,0 0/0; *Anopheles pretoriensis* : 10,3 0/0; *Anopheles funestus* : 3,7 0/0; *Anopheles leesoni* : 3,7 0/0; *Anopheles rivulorum* : 1,9 0/0; *Anopheles wellcomei* : 1,9 0/0.

5. Bords du Niger, dans les racines et les herbes flottantes d'une petite galerie forestière, léger courant, eau limoneuse :

Culex poicilipes; *Ficalbia mimomyiaformis*; *Anopheles coustani* : 68 0/0; *Anopheles nili* : 24 0/0; *Anopheles gambiæ* : 4 0/0; *Anopheles leesoni* : 4 0/0.

6. Marelles de rocher ensoleillées, de quelques centimètres de profondeur, avec végétation horizontale, eau tiède, courant très faible :

Anopheles rufipes : 64,7 0/0; *Anopheles rhodesiensis* : 21,5 0/0; *Anopheles brunnipes* : 7,8 0/0; *Anopheles pretoriensis* : 5,9 0/0.

7. Rizières, eau tiède avec dense végétation horizontale et verticale :

Culex guiarti; *Culex poicilipes*; *Ficalbia mimomyiaformis*; *Anopheles coustani* : 46,2 0/0; *Anopheles rufipes* : 26,2 0/0; *Anopheles funestus* : 15,0 0/0; *Anopheles squamosus* : 12,5 0/0.

8. Rivières avec dense végétation horizontale ou verticale, eau tiède, léger courant :

Culex guiarti; *Culex inconspicuosus*; *Anopheles rufipes* : 52,9 0/0; *Anopheles coustani* : 12,3 0/0; *Anopheles funestus* : 10,1 0/0; *Anopheles rhodesiensis* : 10,1 0/0; *Anopheles flavicosta* : 4,4 0/0; *Anopheles domicolus* : 9,4 0/0; *Anopheles pretoriensis* : 0,7 0/0.

La répartition globale des larves d'anophèles récoltées dans la région de Bamako s'établit comme suit :

Anopheles rufipes : 33,8 0/0; *Anopheles coustani* : 16,1 0/0; *Anopheles nili* : 11,1 0/0; *Anopheles domicolus* : 8,8 0/0; *Ano-*

pheles gambiæ (1) : 7,7 0/0 ; *Anopheles funestus* : 6,8 0/0 ; *Anopheles rhodesiensis* 5,7 0/0 ; *Anopheles pretoriensis* : 3,4 0/0 ; *Anopheles squamosus* : 2,9 0/0 ; *Anopheles flavicosta* : 1,4 0/0 ; *Anopheles leesoni* : 1,1 0/0 ; *Anopheles brunnipes* : 0,9 0/0 ; *Anopheles rivulorum* : 0,4 0/0 ; *Anopheles wellcomei* : 0,4 0/0.

Il est à signaler qu'à une exception près tous les gîtes d'*Anopheles gambiæ* étaient de très petite dimension et d'une nature telle qu'ils doivent presque tous disparaître pendant la saison sèche alors que les gîtes les plus importants des autres espèces ont un caractère certain de permanence.

Anopheles wellcomei fut, dans la région de Bamako, capturé à chaque fois dans les herbes au milieu d'une rivière à courant très vif et à eaux froides; en Haute-Volta au contraire nous l'avons trouvé dans des rizières à eau stagnante et tiède.

III) Captures d'adultes :

Nous n'avons capturé que les adultes essayant de nous piquer, dans trois endroits :

dans la ville de Bamako, dans une chambre pendant la nuit :

Anopheles gambiæ, *Anopheles coustani* var. *ziemanni*, *Culex fatigans*, sur les bords de l'Oyanko, au crépuscule :

Anopheles nili, *Aedes scatophagoides*, *Aedes cumminsi*.

Dans une galerie forestière proche de Faraba, vers midi :

Tæniorhynchus maculipennis, qui bien qu'à moitié gorgé cherchait à piquer.

Comme on le voit ces récoltes infirment au moins localement les observations selon lesquelles *A. gambiæ* est l'anophèle dominant au Soudan Français. Dans les zones que nous avons prospectées il joue au contraire un rôle bien mince, au moins en cette période de l'année.

Il est évidemment possible que cet aspect de l'anophélisme soit seulement saisonnier ; des prospections faites à intervalles réguliers et toujours dans les mêmes conditions pourraient seules nous renseigner sur ce point. Il nous paraît intéressant de le signaler, car, sauf *A. coustani*, les espèces dominantes ont toutes été trouvées spontanément infectées dans la nature et il est admis qu'elles peuvent jouer un rôle dans la transmission du paludisme là où elles

(1) Si l'on exclut les récoltes faites dans Bamako, où, comme dans toutes les villes on observe une dominance presque absolue d'*A. gambiæ*, le pourcentage de présence de cette espèce tombe à 2,9, en neuvième position, au même rang que *A. squamosus*.

sont abondantes ; or elles sont principalement exophiles en A. O. F. et donc à l'abri des pulvérisations d'insecticides à action rémanente faites dans les habitations.

IV) Notes sur la répartition géographique :

C'est la première fois à notre connaissance qu'*Anopheles wellcomei*, *Ficalbia mimomyiaformis*, *Tæniorhynchus maculipennis*, *Aedes cumminsi*, *Culex inconspicuosus*, *Culex poicilipes* et *Culex guiarti* sont signalés des territoires Français d'Afrique Occidentale. Ces captures étendent notablement vers le Nord Ouest l'aire de répartition de ces espèces dont les lieux de récolte les plus proches étaient jusqu'ici le Nord de la Gold Coast (*A. wellcomei*, *C. inconspicuosus*, *C. guiarti*), le Sud de la Gold Coast (*Ficalbia mimomyiaformis*, *Culex poicilipes*), ou bien le Nord de la Nigeria (*Tæniorhynchus maculipennis*).

V) Variations morphologiques :

Un certain nombre des larves récoltées au quatrième stade, bien que leur détermination ne puisse faire aucun doute, ne sont pas tout à fait conformes aux descriptions données par Hopkins, de Meillon ou Mattingly. Voici les principales variations observées :

Anopheles domicolus : un exemplaire a les soies clypéales antéro-internes simples des deux côtés ; quatre exemplaires les ont simples au moins d'un côté. Deux exemplaires ont les soies clypéales postérieures simples des deux côtés et trois les ont simples d'un seul côté. Deux exemplaires possèdent des soies de la selle ayant respectivement 4-5 et 5-6 ramifications. Ces variations semblent totalement indépendantes les unes des autres.

Anopheles rhodesiensis : un exemplaire possède les deux soies métapleurales, théoriquement simples, bifides sur le tiers distal. Un autre spécimen possède cette soie métapleurale bifide sur le quart distal, du côté gauche seulement.

Anopheles wellcomei : les deux larves du quatrième stade examinées ont la plaque principale du cinquième segment abdominal qui représente les 5/8 de la distance séparant les soies palmées.

Culex inconspicuosus : tous les exemplaires ont un index siphonique de 7 (et non de 6) et possèdent un anneau sombre très marqué qui occupe le cinquième médian du siphon. Le huitième segment abdominal est uniquement couvert d'épines.

Culex poicilipes : tous les exemplaires ont un index siphonique allant de 4,5 à 5 (et non de 3,5 à 4) ; les 2/3 des spécimens possè-

dent un anneau sombre très marqué sur le quart médiobasal du siphon.

Culex guiarti : tous les exemplaires ont un index siphonique variant de 10 à 11, au lieu de 6 à 8.

Résumé

Une enquête faite en novembre 1953 dans la région de Bamako permet d'ajouter à la faune locale déjà connue 8 espèces d'*Anopheles* (*A. brunnipes*, *domicolus*, *flavicosta*, *leesoni*, *pretoriensis*, *rhodesiensis*, *rivulorum*, *wellcomei*) et 9 de *Culicini*, la majeure partie d'entre elles étant également nouvelles pour le Soudan Français.

Quelques renseignements sont donnés sur les gîtes larvaires, les variations morphologiques, et, pour les Anophèles, sur leur fréquence relative qui est différente de tout ce qui avait été signalé jusqu'à présent pour cette région.

Bibliographie

De Meillon (B.). — The Anophelini of the Ethiopian Geographical Region. *South Afr. Inst. for Med. Research*, 1947.

De Meillon (B.). — Species and varieties of malaria vectors in Africa and their bionomics. *Bull. Org. mond. Santé*, 1951, 4, 419-441.

Edwards (F. W.). — Mosquitoes of the Ethiopian Region. III. British Museum, 1941.

Gelfand (H. M.). — Natural malaria infection in Anopheles rufipes Gough. *Jl. Trop. Med. Hyg.*, London, 1947, **50**, 159-160.

Holstein (M.). — Etudes sur l'Anophélisme en A. O. F. I. Soudan Français. A. Bamako. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, **42**, 374-378.

Holstein (M.). — Un nouveau vecteur du paludisme en A. O. F., *Anopheles rufipes* Gough. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, **43**, 140-143.

Holstein (M.). — Note sur l'épidémiologie du paludisme en Afrique Occidentale Française. *WHO/Mal/50 Afr/Mal/Conf/6*, 3 oct. 1950 [document ronéotypé].

Holstein (M.). — Enquêtes épidémiologiques sur le paludisme dans le Cercle de Bobo Dioulasso (Haute-Volta, 1949-1950). *Acta Tropica*, 1953, **10**, 113-125.

Kopkins (G. H. E.). — Mosquitoes of the Ethiopian Region, Part I. British Museum, 1952.

Joyeux (Ch.) Sicé (A.), Sautet (J.). — Note préliminaire sur l'anophélisme au Soudan Français. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, **32**, 616-617.

Léger (M.). — (cité par Sénevet et Ethes, ci-après).

Mattingly (P. F.). — New keys to the West African Anophelini. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1944, **38**, 189-200.

MATTINGLY (P. F.). — Notes on the early stages of certain Ethiopian Mosquitoes with some locality records from British West Africa. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1947, **41**, 239-252.

SAUTET (J.). — Quelques détails sur l'anophélisme au Soudan Français. *Médecine Tropicale*, 1942, **2**, 21.

SAUTET (J.), MARNEFFE (H.). — Notes sur le paludisme, la bilharziose intestinale, les teignes, etc... au Soudan Français. *Médecine Tropicale*, 1943, **3**, 343-367.

SENEVET (G.) et ETHES (Y.). — Quelques Anophèles du Soudan Français. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, **32**, 509-511.

Office de la Recherche Scientifique Outre-Mer.
Laboratoire d'Entomologie du Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie de l'Afrique Occidentale Française.

NOTE SUR L'ÉTIOLOGIE DES CIRRHOSES DAKAROISES

Par G. CHARMOT et P. GIUDICELLI (*)

Introduction

Il est à remarquer que les cirrhoses non éthyliques, si fréquentes en pathologie, ont retenu l'attention du monde médical, non pas par leurs particularités cliniques, qui sont négligeables, mais par les inconnues de leur étiologie.

C'est sur ce problème, qu'au terme d'un séjour à Dakar, nous voudrions exposer notre point de vue basé sur l'observation des malades africains de notre service à l'Hôpital Principal.

Rappel clinique et histologique

L'aspect clinique est, nous l'avons dit, assez banal. Le plus souvent on est en présence d'un malade présentant le tableau classique de la cirrhose ascitique avec foie en général petit. C'est surtout l'ascite qui motive l'hospitalisation et c'est dire que les malades ne sont vus, dans la règle, qu'au stade de décompensation. Plus rarement le diagnostic est porté par ponction-biopsie du foie, cet examen lui-même motivé par la prolongation anormale d'un ictère, ou par la constatation d'épreuves fonctionnelles hépatiques profondément perturbées.

Les particularités à noter sont essentiellement le jeune âge des

(*) Séance du 9 décembre 1953.

malades, l'évolution fréquente vers la dégénérescence maligne et, évidemment, l'absence de syndrome d'imprégnation éthylique.

Les perturbations biologiques sont les mêmes que celles habituellement rencontrées dans la cirrhose éthylique.

L'étude histologique montre toutefois quelques différences par rapport à l'aspect de la cirrhose alcoolique commune.

La principale différence est l'absence constante de stéatose, chez l'adulte du moins, alors que cette stéatose est banale dans la cirrhose de Laënnec, tout au moins pendant une grande partie de son évolution. Payet, Camain et Pene, à Dakar, ont récemment insisté sur ce point. Nos constatations concordent avec celles de ces auteurs encore que quelques protocoles histologiques fassent mention d'une surcharge lipidique ; celle-ci reste toutefois des plus discutée et cantonnée à quelques cellules.

Il faut ensuite noter l'intensité particulière des infiltrats qui font que l'aspect histologique est celui d'une sclérose inflammatoire et hautement évolutive.

Considérations étiologiques

Nous allons étudier le facteur nutritionnel, le facteur parasitaire, le facteur infectieux et le facteur terrain, celui-ci étant peut-être le plus important des quatre.

I. — *Le facteur nutritionnel.*

Une foule de travaux expérimentaux ont montré la possibilité de créer chez l'animal, en général le rat, des « cirrhoses diététiques ». Après administration de régimes carencés, pauvres en protides surtout, et d'une manière générale déséquilibrés, on voit apparaître chez certains animaux une stéatose hépatique pouvant évoluer vers la cirrhose. Cette stéatose serait due à la carence du régime en certains acides aminés, dits lipotropes, qui par leur radical méthyle sont indispensables à la synthèse par le foie des phospho-amino-lipides (dans d'autres cas, toutefois, on observe des lésions de nécrose cellulaire, sans stéatose, qui seraient dues à une carence en acides aminés possédant un radical sulfhydrile et pouvant évoluer aussi vers la cirrhose).

La publication de ces travaux sembla donner la clef de l'étiologie des cirrhoses tropicales qui furent données comme le type même, en clinique, des cirrhoses nutritionnelles. La carence en protides, spécialement animales, de la ration de l'Africain, reconnue dès longtemps par les médecins coloniaux, son alimentation constam-

ment déséquilibrée au profit des glucides, semblaient étayer cette hypothèse.

En réalité des critiques peuvent être faites à la théorie nutritionnelle.

D'abord, du point de vue histologique, l'absence quasi constante de stéatose, même à des stades précoces, n'est guère évocatrice d'une carence en acides aminés lipotropes. On ne peut pas assimiler, du moins sous l'angle de l'anatomo-pathologie, la cirrhose tropicale et la cirrhose carentielle expérimentale.

Ensuite, l'enquête étiologique est loin de mettre toujours en évidence une carence alimentaire nette. Ainsi Payet, Camain et Pène, étudiant 48 cas de ce qu'ils appellent heureusement « la cirrhose commune de l'Africain » ne trouvent chez aucun de leurs malades de facteur carentiel susceptible d'expliquer la maladie. Nos propres constatations sont superposables : en effet, nos malades africains se recrutent, soit parmi des fonctionnaires d'un standing de vie assez élevé, soit parmi des militaires dont la ration alimentaire est suffisamment riche en protides. Nous devons reconnaître que ni Payet et ses collaborateurs, ni nous-mêmes, n'avons procédé à des enquêtes nutritionnelles strictes, selon la technique préconisée par l'école nutritionniste, mais nous pouvons tout de même affirmer que, dans l'ensemble de nos cas, il s'agissait de sujets bien et suffisamment nourris.

II. — *Le facteur parasitaire.*

En ce qui concerne le facteur parasitaire, son rôle nous paraît minime.

Le rôle du paludisme n'a pu être prouvé dans aucun de nos cas et on sait le discrédit dans lequel est tombée la vieille notion de « cirrhose palustre ».

Il existe incontestablement des cirrhoses bilharziennes, surtout décrites d'ailleurs au Japon ou en Egypte. Certains de nos sujets étaient bilharziens mais nous n'avons pas trouvé de bilharziomes dans leur tissu hépatique. Nous avons étudié l'équilibre protidique et les fonctions hépatiques chez 35 bilharziens et nous les avons trouvés identiques aux épreuves de sujets apparemment indemnes. Enfin 12 ponctions-biopsies du foie chez des bilharziens nous ont montré deux fois la présence d'œufs de schistosomes dans le tissu hépatique, mais dans tous les cas l'architecture hépatique était identique à celle des Africains non parasités. Reconnaissons toutefois que l'endémie bilharzienne est pratiquement nulle à Dakar, et que nos sujets étaient à l'abri de réinfestations. Nous pensons

donc que la bilharziose est un facteur de cirrhose possible dans les zones d'hyperendémicité, mais elle ne peut être reconnue comme responsable de nos cirrhoses dakaroises.

Les parasitoses intestinales, enfin, sont, en Afrique, tellement répandues dans la masse de la population qu'il paraît difficile de leur imputer en propre une affection qui, en définitive, ne frappe qu'une minorité d'individus. Elles n'étaient pas plus fréquentes chez nos cirrhotiques que chez nos autres malades.

III. — *Le facteur infectieux.*

A Brazzaville, Pelissier et Bascoulergue notent sur des coupes histologiques « la fréquence des cirrhoses infectieuses malignes évoluant fréquemment sous l'aspect de la sclérohépatite disséquante de P. Cazal ». Ils estiment qu'elle relève de l'action d'un ou plusieurs virus sur le foie.

A Dakar, sur 48 cas de cirrhoses, Payet, Camain et Pène reconnaissent les étiologies suivantes :

— dans 19 cas, les ponctions-biopsies ont montré la constitution de cirrhoses à partir d'hépatites ictérigènes ou non : « Les hépatites virales, ictérigènes ou non », disent-ils, « ont, à notre avis, la place la plus importante dans l'étiologie des cirrhoses observées à Dakar »,

— dans 12 cas, ils ont observé des cirrhoses consécutives à des maladies infectieuses diverses, en particulier aux pneumonies « aux yeux d'or »,

— dans les 17 cas restants enfin, l'étiologie n'a pas pu être précisée.

Cette enquête a le mérite de montrer qu'une infection déterminée est souvent responsable d'une évolution cirrhogène authentifiée par des ponctions-biopsies.

Nous-mêmes, au cours d'une épidémie sévissant en milieu militaire (1), avons pu suivre sept fois par ponction-biopsie l'évolution vers la cirrhose de l'hépatite ictérigène à virus initiale, alors que sur une cinquantaine de cas chez des Européens, nous n'avons constaté aucune évolution cirrhogène.

Il résulte de cette revue étiologique que des facteurs infectieux, le virus de l'hépatite épidémique en particulier, furent incontestablement à l'origine de nombreuses cirrhoses tropicales. Mais ces infections atteignent aussi bien les Européens et sont chez eux rarement cirrhogènes. On en est ainsi amené à l'hypothèse d'une aptitude particulière du foie de l'Africain à évoluer vers la cirrhose

(1) Sur cinquante cas africains.

sous l'effet d'une aggression déterminée : « Cette hypothèse nous a donc conduits à étudier le foie de l'adulte africain normal, c'est-à-dire le facteur « terrain ».

IV. *Le facteur terrain : la mésenchymatose africaine.*

Nous avons pratiqué 35 ponctions-biopsies du foie chez des militaires chez lesquels tout élément de malnutrition actuelle ou récente pouvait être éliminé. Aucun d'eux ne présentait d'affections ou de parasitoses pouvant retentir sur la glande hépatique :

— 12 fois, l'aspect histologique du foie était normal.
— 20 fois, il existait une majoration plus ou moins forte mais incontestable du mésenchyme : on notait, en effet, une collagénisation plus ou moins étendue des fibres de réticuline et des infiltrats lympho-histiocytaires.
— 3 fois enfin, il existait une véritable cirrhose au début cliniquement latente.

On voit donc combien est fréquente chez l'Africain une mésenchymatose hépatique qui d'ailleurs avait déjà été notée, et sur une bien plus grande échelle, par d'autres auteurs comme Davis et Trowell, ou les frères Gillmann. Il faut remarquer que nous nous sommes adressés à des sujets sélectionnés, chez lesquels les chances de trouver des lésions viscérales étaient *a priori* réduites.

A côté de ces lésions hépatiques, la pratique des électrophorèses sur papier et des réactions de floculation nous a montré la fréquence chez l'Africain d'une dysprotéinémie caractérisée par une élévation des gammas globulines et aussi une diminution modérée de l'albumine.

Tel apparaît donc le « terrain » de l'Africain : mésenchymatose hépatique et déséquilibre protidique. On conçoit que sur un tel terrain des infections seront cirrhogènes, qui ne le seraient pas chez un individu strictement normal. Telle est l'hypothèse que nous avançons.

Les causes de la mésenchymatose africaine. — Pour les comprendre, il faut remonter à l'enfance et voir par quels processus le foie du nouveau-né africain pourra devenir le foie mésenchymateux que nous avons évoqué chez l'adulte. Cette étude sera basée sur des observations recueillies dans le pavillon de médecine infantile de notre service et comportant en particulier 55 ponctions-biopsies du foie, ainsi que de nombreux bilans protidiques chez des enfants âgés pour la plupart de 1 à 3 ans. Cette étude nous a montré la fréquence dès l'enfance de la majoration du mésenchyme hépatique mais ici associée, dans la moitié des cas environ, à une stéatose

diffuse (il s'agit, rappelons-le, de malades d'hôpital). C'est à ce stade de la vie de l'Africain, et dans le déterminisme de ce type de lésions, que le facteur nutritionnel, pensons-nous, doit jouer un rôle important.

Il nous faut donc parler de l'alimentation de l'enfant africain :

L'enfant est nourri exclusivement au sein pendant longtemps ; sa courbe de poids est normale tant que la sécrétion lactée maternelle est satisfaisante. Arrive un moment où celle-ci diminue (nouvelle grossesse, par exemple). On complète alors le lait maternel mais en donnant d'emblée une alimentation d'adulte. Cette alimentation est riche en glucides et pauvre en protides, se rapproche par là des régimes stéatogènes expérimentaux et on conçoit qu'elle puisse être tenue pour responsable d'une stéatose hépatique. A côté de ce facteur purement exogène et bien connu, il en est un autre qui ne nous paraît pas négligeable : la dyspepsie chronique avec diarrhée au long cours, fréquente chez le nourrisson africain. De cette diarrhée au long cours est certes responsable le déséquilibre alimentaire, mais il faut encore tenir compte des fautes d'hygiène alimentaire, au premier rang desquelles la brutalité du sevrage. On peut schématiquement distinguer deux cas extrêmes :

— dans certains cas, la transition entre l'allaitement maternel et l'alimentation du type adulte est progressive, soit qu'il s'agisse d'une mère qui arrivera à fournir une alimentation encore appréciable, soit que l'enfant se trouve en pays d'élevage et reçoive du lait de vache. Effectivement les enquêtes de Bergougnou en A. O. F. et J. Delon au Maroc ont montré la rareté des dystrophies nutritionnelles œdémateuses chez les pasteurs. Dans ces cas, les troubles nutritionnels sont rares, consistant au plus en une hypotrophie modérée et passagère.

— dans d'autres cas, le passage du sein à la gamelle familiale se fait brutalement. Il n'est pas surprenant que l'enfant présente alors des troubles digestifs graves :

— tantôt il s'agira d'une déshydratation aiguë rapidement mortelle.
— tantôt il s'agira de troubles subaigus qui aboutiront au tableau clinique du kwashiorkor.

Dans ceux de nos cas, en effet, où l'interrogatoire permettait d'obtenir des réponses précises, nous avons pu mettre en évidence et la brutalité du sevrage et la précession d'une diarrhée prolongée. Le kwashiorkor peut donc être interprété non seulement comme la conséquence d'une carence d'apport en acides aminés lipotropes ou en telle vitamine, mais encore comme le retentissement métabolique d'une diarrhée au long cours. Il faut d'ailleurs remarquer la

fréquence des stéatoses au cours des troubles digestifs de la première enfance, quelle qu'en soit la cause.

Ces stéatoses s'accompagnent de troubles de l'équilibre protidique, hypoalbuminémie avec augmentation soit des alphas, soit des gammas globulines. En outre, le Mc Lagan est pratiquement toujours perturbé (16 fois sur 17 dans notre enquête). On peut donc considérer que cette stéatose n'est pas une simple surcharge parfaitement tolérée comme elle peut l'être chez l'alcoolique, mais que des lésions d'hépatite coexistent.

D'autres facteurs d'agression hépatique peuvent d'ailleurs être incriminés : facteur infectieux ou facteur parasitaire. Ils peuvent intervenir par leur retentissement sur les troubles digestifs, par une augmentation des demandes métaboliques, par modification de la flore intestinale, par action directe sur le foie, etc. Souvent ils ne font que révéler un déséquilibre latent. Notons que les auteurs nord-africains sont unanimes à minimiser le rôle du paludisme et des parasitoses intestinales.

Toutefois de nombreuses mésenchymatoses de l'enfant ne paraissent pas avoir été précédées de cette stéatose qui semble la signature de l'élément nutritionnel, au sens large du mot.

Quoi qu'il en soit, facteur nutritionnel, infectieux ou parasitaire, stéatose ou hépatite, ce qu'il restera de ces avatars, c'est une mésenchymatose hépatique.

Sur 55 ponctions-biopsies chez des enfants nous l'avons rencontrée 40 fois (dont 21 fois associée à la stéatose).

Cette prolifération conjonctive évidemment non réversible, et même au contraire susceptible d'évoluer encore sous l'effet d'agressions ultérieures multiples, nous la retrouverons à l'âge adulte donnant l'aspect dont nous avons parlé de la « mésenchymatose africaine ». C'est cette mésenchymatose, nous l'avons dit, qui paraît être un terrain tellement propice au développement des cirrhoses tropicales.

Conclusion

Ainsi, chez l'enfant africain, la malnutrition, qu'il s'agisse de carence d'apport, de carence d'absorption par mauvaise hygiène alimentaire (en particulier par brutalité du sevrage), conditionne volontiers des lésions hépatiques dont la trace indélébile sera la mésenchymatose commune de l'Africain adulte. Ce terrain hépatique particulier sera le substratum de ces cirrhoses non éthyliques si banales en Afrique. La clinique montre que la transformation de la mésenchymatose isolée et latente en cirrhose vraie se fait non pas sous l'influence d'éléments diététiques mais sous

l'influence de facteurs infectieux, hépatite épidémique à virus, en particulier.

« La cirrhose commune de l'Africain » nous apparaît donc comme la sommation de facteurs nutritionnels chez l'enfant et de facteurs infectieux chez l'adulte.

Discussion.

M. L.-R. Montel. — J'ai vu en Indochine de nombreux faits analogues à ceux que signalent les auteurs. Les mères annamites sèvrent souvent de très bonne heure leurs enfants, et ceci, malgré leur désir d'alimentation au sein ; elles les nourrissent tant bien que mal avec du riz insalivé qu'elles mastiquent et imprègnent de leur propre ptyaline et qu'elles font absorber au nourrisson de bouche à bouche. Ce pis-aller glucidique, obligé par les circonstances, n'est pas sans inconvénient pour le foie des nourrissons et pour l'équilibre protidique de leur ration.

Canet a étudié récemment chez des enfants indochinois les faits du même ordre *(Revue de Méd. et de Chir. col.)* ; j'ai observé moi-même très fréquemment de pareils syndromes.

Autrefois Normet décrivant la « bouffissure d'Annam » a insisté sur la carence protidique de la ration alimentaire. Il en a donné le traitement par des injections de glycocolle.

L'intéressant travail des auteurs rejoint celui de Le Gac et collaborateurs auquel il ajoute des constatations anatomo-pathologiques.

Je ne crois pas qu'il soit utile de soupçonner à tous ces faits une cause raciale. Le régime alimentaire, les maladies intercurrentes seuls doivent être incriminés.

J'avais, il y a déjà longtemps, constaté en Cochinchine des variations de l'azotémie, de la glycémie, de la cholestérinimie chez les indigènes ; elles sont dues à ce que ceux-ci sont hypoprotidophages, hyperglucidophages et hypocholestérinophages ; elles n'ont rien à voir avec la race.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1954, 1er TRIMESTRE, N° D'ORDRE 1923, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566), LAVAL, N° 2903. — 3-1954.